

THESIS

MUNICH

1967

VERGLEICHENDE AKTIVITÄTSBESTIMMUNGEN
VON ENZYMEN DES ENERGIELIEFERNDEN STOFFWECHSELS
IM SERUM GESUNDER
UND NEPHREKTOMIERTER, URÄMISCHER RATTEN

Helga Lincke

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
SLO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Urologischen Klinik der Universität München.

Direktor: Prof. Dr. F. May.

Vergleichende Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des
energieliefernden Stoffwechsels im Serum gesunder und
nephrektomierter, urämischer Ratten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helga Lincke
aus Garmisch-Partenkirchen

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Matouschek

Koreferent: Prof. Dr. F. May

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1967

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	5
II. Über den Kohlenhydratstoffwechsel bei Urämie	8
III. Material und Methodik	21
IV. Ergebnisse	32
V. Besprechung der Ergebnisse	38
VI. Zusammenfassung	50
VII. Literatur	52



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung.

In den letzten Jahren wurden intensive Studien über Veränderungen des Serum-Enzymgehalts durchgeführt. Ausgangsbasis dafür war die Feststellung WARBURGs et al. (1943), daß nicht nur Enzyme sekretorischer Drüsen, sondern auch Enzyme, die zur Grundausrüstung aller Körperzellen gehören, unter pathologischen Bedingungen vermehrt in den Körperflüssigkeiten nachweisbar sind. Das Besondere dieser Enzyme besteht darin, daß sie infolge des Fehlens ihrer Coenzyme und, in den meisten Fällen, ihrer Substrate außerhalb der Zelle keine eigentliche Funktion ausüben und zweifellos nicht in extrazellulären Stoffwechselketten wirken können.

Zur Erklärung des Phänomens, daß sich bereits im Serum Gesunder unter Ruhebedingungen relativ konstante Aktivitäten einzelner Hauptketten-Enzyme bestimmen lassen, wurde ihre Herkunft aus den physiologischen Nekrosen der Zellmauserung in Betracht gezogen. HESS (1959) sieht eine weitere Möglichkeit für das Vorhandensein Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD)-abhängiger Enzyme im Serum in einer physiologischen „Undichte“ der Zellwände. Theoretisch ist ein Durchtritt von Eiweiß durch die Zellmembran nicht möglich, da die experimentell ermittelten Porengrößen aller biologischen Membranen unter dem Durchmesser der Eiweißmoleküle liegen. (PASSOW 1963). Eine physiologische Durchlässigkeit, wie sie postuliert wird, liegt daher in Bereichen, die mit experimentellen Methoden nicht meßbar sind.

Angesichts der sehr hohen Konzentrationsgradienten der Enzyme und der außerordentlichen Ausdehnung der Zellgrenzen im Verhältnis zum Volumen des Blutplasmas ist dessen Enzymarmut dennoch erstaunlich.

Nur unter Energieaufwand kann die Lokalisation bestimmter Enzyme im löslichen Raum bzw. an den Strukturelementen der Zelle aufrechterhalten werden. ZIERLER (1958) konnte am isolierten Muskel und BRUNS (1961) erstmals am Ganztier demonstrieren, daß die Permeabilität der lebenden Zelle für Enzymeiweiß eine Funktion des Zellstoffwechsels ist. Offensichtlich können Enzyme bereits bei geringen Beeinträchtigungen des Energieaufkommens der Zelle entweichen. Das beweisen auch Enzymanstiege nach halbstündiger Stauung des Armes oder nach schwerer Muskelarbeit, (SCHMIDT und SCHMIDT 1959. OTTO, SCHMIDT und SCHMIDT 1964).

Die Ursachen der über das physiologische Maß hinausgehenden Aktivitätsänderungen sind von vielen Autoren diskutiert worden.

HAUSS und Mitarb. (1957, 1958) interpretieren sie als Ausdruck des „akuten Syndroms“ im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung nach F. HOFF. Danach seien Enzymschwankungen im Serum als völlig unspezifisch und etwa in der gleichen Weise zu beurteilen wie der Anstieg der Temperatur, der Leukocyten oder die Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsreaktion.

Dieser Vorstellung konnte experimentell widersprochen werden (BAIER et al. 1959). Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse ist die Erhöhung der Serumenzyme unter dem Einfluß verschiedenartiger Noxen auf einen Komplex mehrerer Faktoren zurückzuführen, von denen jeweils einige stärker oder schwächer bestimmend sein können. Dazu gehören: Zellnekrose mit Zerstörung der Zellstruktur, Änderung der Membranpermeabilität, Unterschiede im Permeationsmechanismus, in der strukturellen Bindung der Enzyme, in der Neubildungsrate, in der Aktivierung oder Inaktivierung eines Enzyms bzw. seiner Vorstufen in der Zelle oder im Blut und schließlich Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit

aus dem Blut. (WARBURG et al. 1954, AMELUNG et al. 1958, HESS 1958, SCHMIDT et al. 1960, 1963, BRUNS et al. 1961, PIETSCHMANN et al. 1962).

Bis jetzt finden sich in der uns zugänglichen Literatur nur vereinzelt Angaben über Hauptketten-Enzyme im urämischen Serum. In Hinblick auf eine mögliche Enzym-inaktivierung durch die Niere studierten DUNN, MARTINS und REISSMANN (1958) die SGOT an gesunden und beidseitig nephrektomierten Hunden. WEST und ZIMMERMANN (1958) berichten über die GOT und LHD im Serum bei Nephritiden, beim Niereninfarkt, sowie beim akuten und chronischen Nierenversagen. BOCK, LÖHR und WALLER (1962) bestimmten im Zusammenhang mit ihren Forschungen bezüglich der Pathogenese renaler Anämien die Hexokinase-Aktivität im Vollblut von Urämikern. Einzelheiten der Ergebnisse dieser Autoren sollen bei Besprechung der eigenen Befunde angeführt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu prüfen, ob und inwieweit die vielfältigen Alterationen des Stoffwechsels bei Urämie die Nachweisbarkeit der Serum-Enzyme beeinflussen. Neben den Enzymen der Des- und Transaminierung (Glutamat-Dehydrogenase: GLDH, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase: GOT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase: GPT) sowie des Citratzyklus (Isocitrat-Dehydrogenase: IDH, Malat-Dehydrogenase: MDH) interessierten vor allem auch jene, die an der Verwertung der Kohlenhydrate, bzw. ihrer Metabolite beteiligt sind (Hexokinase: HK, Aldolase: ALD, α -Glycerophosphat-Dehydrogenase: GDH, Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase: GAPDH, Phosphoglycerokinase: PGK, Enolase: ENO, Pyruvat-Kinase: PK, Lactat-Dehydrogenase: LDH, Alkohol-Dehydrogenase: ADH, 1-Phosphofructaldolase: PFA, Sorbit-Dehydrogenase: SODH, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase: G-6-PDH,

6-Phosphogluconat-Dehydrogenase: 6-PGDH).

Um das Verhalten dieser Enzyme während der Urämie beobachten zu können, wurde im Tierexperiment ein Krankheitsbild erzeugt, wie es in etwa dem der Urämie des Menschen beim akuten Nierenversagen entspricht.

Über den Kohlenhydratstoffwechsel bei Urämie.

Seit etwa 50 Jahren finden sich in der Literatur Angaben über Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel Nierenkranker. MYERS et al berichteten 1916 über erhöhte Nüchternblutzuckerwerte bei Urämikern. 1917 wiesen HAMMAN und HIRSCHMANN bei Patienten mit chronischer Urämie auf eine Glucose-Toleranz-Kurve hin, die in jedem Zeitpunkt der eines Diabetikers ähnelte. WILLIAMS fand 1919 einen Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem Stadium der „Nephritis“. Er beurteilte das Auftreten einer Hyperglykämie im Verlauf einer Urämie als prognostisch ungünstiges Zeichen.

Leider fehlen teilweise Angaben bezüglich der Standardbedingungen unter denen die Versuche ausgeführt wurden, insbesondere über eine genügende Vorbereitung der Patienten mit Kohlenhydraten, was bei dem klinisch oft schweren Zustand nicht immer möglich ist. Ein zuverlässiger Vergleich der damaligen Befunde ist aber auch deshalb nur bedingt möglich, weil glucosespezifische Untersuchungsmethoden weder in ihrer Bedeutung noch in ihrer Anwendung bekannt waren.

Bei der allgemein gebräuchlichen reduktimetrischen Blutzuckerbestimmung (Hagedorn-Jensen bzw. Crecelius-Seifert) werden alle Substanzen erfaßt, die nach Enteiweißung noch im Blut vorhanden sind und wie Glucose

Metallionen bzw. Pikrinsäure reduzieren. Außer sämtlichen Hexosen, wie Fructose, Mannose, Galaktose, Maltose, gehören dazu u. a. die Pentosen, die Zuckerphosphate (Fructose-diphosphat, Fructose-1-phosphat, Fructose-6-phosphat, Glucose-6-phosphat), außerdem Kreatinin, Harnsäure, Glutathion, Glucuronsäure, Glycerinaldehyd und Phenolverbindungen. Von exogen zugeführten Stoffen seien nur die Ascorbinsäure erwähnt, ferner Formaldehyd, Salicylate, PAS, INH, und Antibiotika. Diese Nicht-Glucose-Fraktion oder sog. Restreduktion wird eliminiert, wenn zusätzlich eine enzymatische Zuckerbestimmung durchgeführt wird.

Technisch stellt sich die Restreduktion als Differenz aus reduktimetrischem und enzymatisch ermitteltem Blutzuckerwert dar. Da ihre Höhe schon beim Gesunden variiert, wurde ihr lange Zeit jegliche praktische Bedeutung abgesprochen. (MIDDLETON und MELLINGHOFF 1959). Unter den Bedingungen einer Niereninsuffizienz kann die Restreduktion von erheblichem Ausmaß sein und dadurch irrtümlich zur Diagnose einer diabetischen Acidose mit Niereninsuffizienz verleiten.

Wird nämlich bei Urämikern der Blutzucker reduktimetrisch bestimmt, so ergeben sich fast regelmäßig Werte, die im diabetischen Bereich liegen. Eine Überprüfung der Hyperglykämie mittels Enzym-Methode liefert jedoch ein anderes Bild: Dann besteht bei Rest-N-Werten, die um 100 mg% liegen, also schon einer schweren Niereninsuffizienz entsprechen, noch keine Erhöhung der Blutglucose. Als weiterer auffallender Befund kann bei dieser Gruppe von Patienten die methodisch bedingte Differenz der Blutzuckerwerte sogar so unverhältnismäßig zunehmen, daß bei Untersuchungen im gleichen Blut die Crecelius-Werte doppelt so hoch liegen wie die enzymatischen (TEUSCHER 1963 und 1964). Offensichtlich wird

der azotämische Pseudodiabetes durch nicht ausgeschiedene Metabolite verursacht. Neben Phenolverbindungen und Harnsäure wird in erster Linie ein erhöhter Plasmakreatininspiegel für die Zunahme der Restreduktion verantwortlich gemacht, besonders wenn der Blutzucker mit der Pikrinsäuremethode bestimmt wird. In-vitro-Versuche mit aufsteigenden Kreatininkonzentrationen im Serum konnten das bestätigen. Nur die enzymatischen Blutzuckerwerte blieben jeweils unbeeinflusst.

Erst bei Patienten mit schwerer Uramie (Rest-N > 150 mg%), läßt sich ein zwar absolut nicht sehr ausgesprochener, statistisch aber signifikanter Glucoseanstieg im Blut verzeichnen ($P < 0,001$).

Ehe eine Nüchternhyperglykämie bei Niereninsuffizienten auftritt, ist jedoch bereits eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel feststellbar. (PERKOFF 1958, COHEN 1962 und WESTERVELT 1962). Orale Glucosebelastungen bei Patienten (mittlerer Rest-N 85 mg%) zeigen einen deutlichen Unterschied gegenüber denen Gesunder (TEUSCHER 1963). Gemessen am 2 Stunden-Wert entspricht der Verlauf der Glucosetoleranzkurve dem eines latenten Diabetikers mit noch normalem Nuchternblutzucker. Die maximale Blutzuckerkonzentration wird später erreicht (60 Min.) als beim Nierengesunden (30 Min.) und fällt verzögert ab. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen PERKOFF et al. (1958) mit der Somogyi-Methode, (der „true-glucose“-Methode Amerikas), nach intravenösen Glucose-Belastungen nicht diabetischer, hyperazotämischer Patienten. SAGILD (1962) fand mit Zunahme der Urämie eine Abnahme der Glucosetoleranz und umgekehrt, wobei die Art der Glucose-Verabreichung keine Rolle spielt.

In diesem Zusammenhang ist vielleicht bemerkenswert, daß bei Niereninsuffizienten eine Vermehrung der Plasmaketonkörper auftreten kann (ROOT 1959, SÜDHOF 1960).

Allerdings liegen die Werte erheblich niedriger als bei der diabetischen Acidose. Die wahrscheinliche Ursache der Hyperketonämie wird in der verminderten Glucoseverwertung, sowie in einem häufig prolongierten Fastenzustand gesehen.

Da dem Urämiker zur Bekämpfung des Katabolismus möglichst viele Kalorien in Form von Kohlenhydraten zugeführt werden sollen, ist die Glucoseintoleranz und die Tendenz zur Hyperglykämie zu beachten. Deshalb soll bei intravenöser Glucosezufuhr der Blutzucker wiederholt nach der Enzym-Methode bestimmt werden und, den Befunden entsprechend, drei- bis viermal täglich Altinsulin während der Infusion gegeben werden. Eine Überprüfung der Blutzuckerwerte ist auch bei Behandlung der Patienten mit der künstlichen Niere erforderlich. Da das Blut im Cellophanschlauch gegen eine glucosereiche Lösung (ca. 1000 mg%) dialysiert wird, besteht Gefahr, daß eine schwere Hyperglykämie auftritt, die sogar zu einer Serum-hyperosmolarität führen kann. In diesen Fällen soll ebenfalls Insulin gegeben werden, oder ein Teil der Glucose in der Dialyselösung durch Laevulose ersetzt werden.

Neben Glucoseintoleranz wurde auch eine Galaktoseintoleranz gefunden (COHEN, s. u.). Hingegen bezeichnen LUKE und Mitarbeiter (1964), sowie TEUSCHER (1964) die Fructoseverwertung während der Urämie als normal.

Abbau bzw. Synthese zu Glykogen scheint nach Zufuhr der Glucose in relativ bedeutenderem Maß im Muskelgewebe stattzufinden, nach Zufuhr der Fructose vorwiegend in der Leber. Wie im Tierexperiment gezeigt werden konnte, wird die Ketose außerdem in der Niere und im Darm uti-
lisiert (LEUTHARDT 1960). Im Gegensatz zur Glucose kann Fructose die Zellmembran in freier Form passieren und wird insulinunabhängig phosphoryliert. Offenbar bestehen auch zu anderen Hormonzentren keine Reaktionsbeziehungen.

Beim Diabetes mellitus verläuft der Laevulosestoffwechsel normal, ebenso postoperativ, abnormal jedoch nach schwerer Leberschädigung.

Nach Fructoseinfusion kann ein besonders günstiger Eiweißspareffekt dadurch zustandekommen, daß wegen des hohen Anfalls von Brenztraubensäure, α -Ketoglutarensäure usw. eine vermehrte Hemmung der Aminosäurenverbrennung eintritt (PLETSCHER, FAHRLÄNDER, STAUB 1951). Unter protrahierter Infusion wird jedoch eine Umwandlung der Fructose in Glucose beobachtet (aus dem aus Fructose aufgebautem Glykogen oder aus C_3 -Verbindungen, die dem Abbau von Fructose-1-phosphat entstammen).

Gegenüber Glucose- steigt nach Fructose-Applikation der Milchsäurespiegel im Blut erheblich an. Eine urämisch bedingte Abbaustörung kann zu einer Lactacidose führen, wie sie unter Umständen bei einem Diabetes mellitus auftritt (HUCKABEE 1961). LESTRADET ist der Ansicht, daß unter Fructoseinfusionen besonders schwere Acidosen entstehen können.

Es ist naheliegend, die Ursache der erwähnten Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim Nierenversagen im Insulinhaushalt zu suchen. Das Hormon beeinflusst sowohl die periphere wie die zentrale Glucoseverwertung. Nach der derzeitigen Vorstellung spielt sich die Insulinwirkung im Muskel (und Fettgewebe) an der Zelloberfläche ab. Der Insulineffekt tritt sofort auf; die Hauptstoffwechselwirkung besteht darin, durch Steuerung der Permeabilität den Substrat-, hier den Glucose-Transport zu beschleunigen. Der Eintritt von Glucose in die Zelle bringt dann weitere enzymatische Reaktionen in Gang. In der Leber liegt der Angriffspunkt des Insulins wahrscheinlich bei Enzystemen der Zelle selbst. Er ist offenbar nicht einheitlich und schließt möglicherweise die Neutralisierung von Anti-Insulin-Faktoren der Hypo-

physe und Nebenniere ein. Die Zeit bis zur vollständigen Normalisierung der Stoffwechselvorgänge durch Insulin ist in der Leber verhältnismäßig lang. Sie variiert zwischen 6-24 Stunden. Der Stoffwechseleffekt kann mehrere Umsetzungen betreffen, darunter die Glucose-Aufnahme, die Glucose-Oxydation und andere Vorgänge des Glucose-Stoffwechsels, ferner die Wiederherstellung der Fettsynthese aus C_2 -Fragmenten, die den Kohlenhydraten oder anderen Quellen entstammen.

Tatsächlich führen die meisten Autoren die gestörte Glucoseverwertung bei Urämie auf eine reduzierte Aktivität des Insulins zurück, die durch verminderte Hormonproduktion, -sekretion und/oder durch den Einfluß von Antagonisten oder Inhibitoren bedingt sein kann.

Die einzelnen Theorien sind zum Teil mit Widersprüchen belastet und vermögen die Veränderungen im Glucosehaushalt nicht vollauf zu erklären. Andererseits ist zu bedenken, daß urämische Patienten, obwohl sie das Nierenversagen gleichsam als gemeinsamen Nenner aufweisen, kein homogenes Untersuchungsgut darstellen.

BAGGENSTROSS (1948) fand bei 50 % autopsierter Urämiker histologische Zeichen einer Pankreatitis. Diese könnte zu einer Schädigung der B-Zellen des Pankreas führen und dadurch Ursache der urämischen Hyperglykämie sein. TEUSCHER (1963) wies bei 13 von 23 Patienten mit Niereninsuffizienz erhöhte α -Amylasewerte im Serum nach. Es lag aber histologisch weder eine Pankreatitis vor, noch bestand eine Relation zwischen Blutzucker- und Amylasewert. Derselbe Autor sieht jedoch einen Zusammenhang zwischen Rest-N-Anstieg und Verminderung des Blutzuckerabfalls nach intravenösen Tolbutamidgaben. PERKOFF wiederum fand, daß nicht diabetische Urämiker, - im Gegensatz zu Diabetikern, gleichgültig, ob azotämisch oder nicht, - normal auf Tolbutamid reagieren. Das spräche dafür, daß die

pathologische Glucosetoleranz weniger auf einer Herabsetzung der endogenen Insulinmenge, als vielmehr auf einer veränderten Insulinempfindlichkeit beruht. Versuche, mit dem nach Himsworth benannten Test einen insulinsensibilisierenden Faktor zu messen, zeigen, daß dieser bei erhöhten Rest-N-Werten signifikant vermindert ist (TEUSCHER 1963). Niereninsuffiziente weisen dieses die Insulinempfindlichkeit bestimmende Prinzip in einer Größenordnung auf, wie es Himsworth für die Gruppe der Altersdiabetiker angegeben hat.

Am Rattendiaphragma wird Insulin nach Zusatz von Urämiker-Serum gehemmt (WILLIAMS, HUMPHREY 1919, WESTERVELT, SCHREINER 1962). Eine erhöhte Resistenz gegenüber exogenem Insulin im Stadium der Niereninsuffizienz wird mehrfach erwähnt. Es ist aber zu bedenken, daß dieses Phänomen bei den verschiedensten Erkrankungen auftritt, ohne daß es sich um eine Kohlenhydratstoffwechselstörung im engeren Sinn handeln müßte. Da Patienten mit Nephritis nach spontaner Diurese keine Glucoseintoleranz mehr aufweisen, glaubten OLSEN und NEUTZEL (1950), es könnte ihr eine adrenale Stressreaktion zugrunde liegen. Obgleich Nebennierensteroidoide eine begleitende Rolle spielen könnten, ist es nicht wahrscheinlich, daß sie die Störung des Glucosestoffwechsels beim Nierenversagen primär verursachen. Der Plasmaspiegel der 17-Hydroxycorticosteroide rangiert bei Urämikern von eindeutig normalen (12 μ /100 ml) bis zu nur mäßig erhöhten Werten (30 μ /100 ml) (PERKOFF 1958). Zwischen den einzelnen Werten und dem Grad der Insulinwirksamkeit ließ sich keinerlei Beziehung feststellen.

Eine Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch vermehrte Plasma-Katecholamine könnte möglich sein, da Noradrenalin eine Antiinsulinwirkung aufweist. Jedoch ist zu bedenken, daß bei der Katecholamin-Bestimmung Niereninsuffizienter durch

Interferenz der Phenolkörper erhöhte Werte vorgetäuscht werden können (STRÄSSLE, PLETSCHER 1957).

PERKOFF und Mitarb. fanden, daß bei Gesunden nach per oraler und bei Hunden nach intravenöser Harnstoffbelastung die Glucosetoleranzteste abnorm wurden. Nach Injektion isoosmotischer Kochsalzlösungen trat ebenfalls eine leichte Hyperglykämie auf. Die Tatsache, daß NaCl im extrazellulären Raum verbleibt, besagt, daß, wenn die Osmolarität die Glucoseverwertung entscheidend beeinflusst, der osmotische Effekt der Kochsalzlösung größer sein müßte als der äquiosmolarer Harnstoffmengen, die sich bekanntlich rasch über den gesamten Flüssigkeitsraum verteilen. Demnach wäre zusätzlich ein spezifisch intrazellulärer Einfluß des Harnstoffs auf die Glucoseverwertung anzunehmen. Interessanterweise werden mit Kreatiningaben nicht jene Befunde erreicht, wie sie sich nach artefizieller Harnstofferrhöhung im Blut demonstrieren lassen. (TEUSCHER 1963). Am Rattendiaphragma ist die Glucoseaufnahme unter Insulin mit und ohne Harnstoffinkubation gleich (PERKOFF 1958).

Dem Glucosebelastungstest vergleichbar, sinkt beim kombinierten Glucose-Insulin-Toleranztest der Blutzucker des Urämikers beträchtlich langsamer ab als der des Gesunden. Allerdings ist dieser Effekt noch nachweisbar, wenn es bei Kontrollpersonen bereits zu einem erneuten Ansteigen des Glucosewertes kommt.

Bereits 1925 schien LINDNER, HILLER und VAN SLYKE die Halbwertszeit von markiertem Insulin bei Urämie verlängert zu sein. Es ist vorstellbar, daß sich kristallines Insulin an stickstoffhaltige Metabolite bindet, und daraus ein Insulinkomplex mit eingeschränkter, aber protrahierter Wirkung resultiert.

Bestände jedoch eine direkte Abhängigkeit zwischen dem Grad der Azotämie und der Glucoseverwertung, dann müßte

nach Beseitigung der Stoffwechselprodukte eine Besserung eintreten. Wird aber durch extrakorporale Hämodialyse der Rest-N um 50 % gesenkt, so ergibt sich im allgemeinen keine wesentlich verbesserte Glucosetoleranz (PER-KOFF). Insulinbelastungen vor und 8-16 Stunden nach Hämodialyse liefern fast parallel verlaufende Blutzuckerkurven, vorausgesetzt, sie werden logarithmisch aufgetragen. Das bedeutet, daß der relative Blutzuckerabfall unter Insulin sich nicht signifikant geändert hat.

Verschiedentlich wurde erwogen, ob nicht der vermehrte Anionengehalt im Blut und im Gewebe, sowie Verluste an fixem Alkali die Glucoseintoleranz verursachen. Bekanntlich manifestiert sich der Einfluß einer ausgeprägten Acidose auf den Kohlenhydratstoffwechsel in einem Blutzuckeranstieg durch Hemmung der Glykolyse und vermehrtem Glykogenabbau.

Nach BAIRO (1960) und PEAR (1963) müßte der p_H -Wert unter 7 absinken, um eine Verminderung der Insulinaktivität auf den Glucosestoffwechsel hervorzurufen. LUKE et al. (1964) halten auch die Hyperkalämie in der Ätiologie der urämiebedingten Glucoseintoleranz nicht für bedeutend.

Im Serum urämischer Patienten ist die Konzentration an totalem Glutathion, gegenüber der an reduziertem Glutathion, erhöht. (PAPENBERG, BOCK, NIETH 1962; WESTERVELT 1962). 1932 wird erwähnt (DU VIGEAUD et al.), daß das Tripeptid bzw. seine Sulphydryl enthaltende Komponente, das Cystein, Insulin inaktivieren würde. Vermutlich geschieht das durch Reduktion und Spaltung der Di-Sulfidbindungen des Hormons. Wenn etwa ein Drittel dieser Bindungen zerstört ist, verhält sich Insulin inert. STRÄSSLE und PLETSCHER (1957) fanden, daß Tolbutamid, wenn es nicht das Leber-Insulinase-System, so doch die Aktivität des Leber-Glutathions hemmt.

WESTERVELT spricht sich dafür aus, daß Insulin während seiner Leberpassage durch ein Plasmainsulinase-System inaktiviert wird. Diese in der Leber gebildete Insulinase könnte in Gestalt eines nicht-dialysablen Proteins, vielleicht unter Umständen durch Glutathion potenziert, die periphere Glucoseverwertung herabsetzen, ohne die Glykogenese der Leber zu ändern. Der Anreiz für die Bildung oder Freisetzung des Insulinase-Systems könnte von den harnpflichtigen Substanzen ausgehen, aber auch von den exzessiven Ammoniakmengen, die der Leber ständig, - infolge der Einwirkung bakterieller Urease auf den intestinalen Harnstoff,- angeboten werden. Jedenfalls kommt es bei Urämikern nach Applikation von Neomycin, das bekanntlich die Darmflora und damit die Ureaseproduktion unterdrückt, zu einer gesteigerten Glucoseutilisation. Wenn sich die Rest-N-Werte auch nicht änderten, so läßt sich das Ergebnis auf Grund der bekannten Neomycinwirkung als Folge eines reduzierten Angebotes endogenen Ammoniaks an die Leber interpretieren.

Auch COHEN (1962) denkt an eine hepatische Genese der urämischen Glucoseintoleranz: Allerdings führt er den Defekt auf eine retardierte Glykogenbildung zurück. Er verweist dabei auf einen verminderten Leber-Glykogengehalt urämischer Ratten, sowie auf einen verminderten Blutzuckeranstieg Niereninsuffizienter nach Adrenalin und Glucagon. Zudem berichtet der Autor bei Urämie über eine herabgesetzte Toleranz für Galaktose, einem Zucker, der beim Diabetes mellitus normal verwertet wird, dessen Aufnahme jedoch weitgehend leberabhängig ist.

Möglicherweise steht die Störung im Glucosestoffwechsel in direktem Zusammenhang mit Veränderungen in der Niere. In diesem Organ kommen neben den Enzymen und Intermediärprodukten des Krebszyklus und der Endoxydation

ebenfalls diejenigen des Embden-Meyerhof-Schemas und des Hexosemonophosphat-Shunts vor. Aus Untersuchungen mit dem Warburg-Apparat und im Lungen-Nierenpräparat geht hervor, daß etwa ein Drittel des Sauerstoffverbrauchs der Niere zur Verbrennung der Glucose verwendet wird. (RICHTERICHs). Andererseits bringt die Niere 20-30 % des Ruhebedarfs der Peripherie an Glucose durch Synthese dieses Zuckers aus Intermediärprodukten des Stoffwechsels auf. Mehr oder weniger stoffwechselaktives Nierengewebe könnte somit den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen. Dazu kommt, daß der Insulinabbau, der im wesentlichen in allen Geweben stattfinden kann, in der Niere (neben Leber und Pankreas) am aktivsten ist. Der Abbau verläuft sowohl enzymatisch, wie nicht-enzymatisch. Letzteres geschieht über Glutathion, das aber auch die enzymatische Reduktion steigert. (ALLGOOD 1961; RICKETTS, WILDBERG^{ER}, REGAT 1963). Eine Nephropathie könnte also auch in dieser Hinsicht eine Rolle spielen.

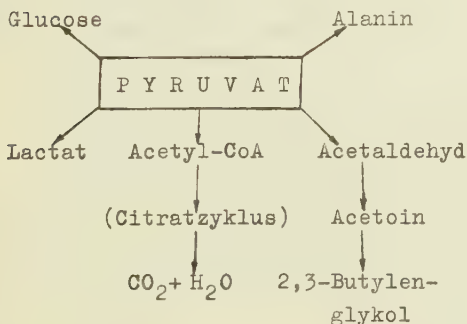
Interessant ist, daß Hunde, deren Azotämie durch subtotale Exstirpation oder Infarcierung des Nierenparenchyms herbeigeführt wurde, keine Glucoseintoleranz zeigen. (DIXON 1949). Natürlich könnte das auf artspezifischen Unterschieden beruhen.

Hyperglykämie und verminderte Insulinempfindlichkeit müßten sich beim Diabetiker mit Niereninsuffizienz im Sinne einer Erhöhung des Insulinbedarfs auswirken. Schon lange aber ist bekannt, daß ein Diabetes mellitus bei Auftreten einer Niereninsuffizienz leichter verlaufen kann, zumindest wenn das Ausmaß der Glucosurie für die Schwere des Diabetes gewertet wird. Heute weiß man, daß die Glucosurie trotz Hyperglykämie ausbleiben kann, da bei abnehmendem Glomerulumfiltrat die filtrierte Glucosemenge abnimmt, während die Glucose-Rückresorption im proximalen Tubulusabschnitt

relativ lange gut erhalten bleibt.

Seit 1949 wird mehrmals darauf aufmerksam gemacht, daß ein Diabetes mellitus speziell bei Ausbildung einer Glomerulosklerose sich auch hinsichtlich der Blutzuckerwerte und des Insulinbedarfs bessern könne. (MC. MANUS, HATCH et al. 1961, KALLIOMÄKI 1961). Es wurde erwogen, daß dabei Verbindungen angehäuft werden, die wie Sulfonylharnstoffe hypoglykämisch wirken, ferner, daß der Insulinabbau im Stadium der Hyperazotämie nicht mehr normal abläuft. Als Erklärung für die Besserung eines Diabetes mellitus bei Niereninsuffizienz könnten weiter folgende Hypothesen vorgebracht werden: Verminderter Insulinbedarf auf Grund reduzierter Nahrungszufuhr bei fortgeschrittener Krankheit, leichteres Permeieren der Glucose durch ödematöse Zellmembranen, Möglichkeit eines Hypocortizismus.

Andererseits ist es jedoch bemerkenswert, wenn RUNYAN und Mitarb. (1955) sowie EPSTEIN und ZÜPA (1956) berichten, daß die pathologisch-anatomischen Nierenveränderungen nicht mit dem Verlauf des Diabetes mellitus korrelieren und der Insulinbedarf während der Hyperazotämie ebenso häufig erhöht wie erniedrigt sein könne. Entscheidend dürfte auch hierbei nicht ein Faktor sein, sondern die Gesamtheit von blutzuckersteigernden und -senkenden Faktoren.



Abschließend sei ein kurzer Hinweis auf Pyruvat gegeben, da es als Reaktionsprodukt des Kohlenhydratabbaus im intermediären Stoffwechsel eine zentrale Position

einnimmt und bei Urämie gegenüber der Norm erhöht sein kann (BISERTE et al. 1956, BOCK et al. 1962, MATOUSCHEK 1963). GALLOWAY und Mitarb. (1964) fanden, daß die Serum-Pyruvat-Konzentrationen bei Urämikern (ohne Diabetes mellitus, Hepatopathie oder Störungen des ZNS), grob gesprochen mit dem Grad der Stickstoffretention in Beziehung stehen. Die Autoren sehen die einzige Erklärung für die hohen Plasmaspiegel des Pyruvats in einem Stoffwechselblock, obwohl sie eine renale Retention nicht ausschließen.

STAUB und THÖLEN (1962) machen auf zwei, beim urämischen und hepatischen Koma vermehrt im Blut anfallende Substanzen, Acetoin und 2,3-Butylenglykol, aufmerksam. Die Anreicherung dieser Stoffe könnte durch eine Störung der oxydativen Pyruvatverwertung bedingt sein. Unter Umständen fördert eine Hemmung der Synthese von ATP oder Coenzym A den Abbau über den anaeroben Nebenweg. Als weiterer Faktor des oxydativen Pyruvatabbaus könnte Liponsäure fungieren. Jedenfalls führte die intravenöse Applikation äquimolarer Mengen der drei Substanzen bei therapeutischen Versuchen an Leber- und Nierenkranken in 8 von 10 Fällen zu einer Aufhebung der Bewußtseinsstörungen.

Material und Methodik.

Für die Untersuchungen wurden männliche Albinoratten (Sprague-Dawley) verwendet. Sie waren durchschnittlich 4 Monate alt und zwischen 200 und 250 g schwer. Bereits mehrere Tage vor Versuchsbeginn wurden die Tiere unter Standardbedingungen gehalten. Während dieser Zeit erhielten sie gepreßtes Rattenfutter Altromin und Wasser ad libitum.

I. Eingriffe am Tier.

1. Doppelseitige Nephrektomie.

In flacher Äthernarkose wurde nach Anlegen eines Rippenbogenrand-Schnittes die Niere aus dem Fettgewebe luxiert, Nierenstiel sowie Ureter mit Catgut unterbunden und die Niere abgetragen. Dabei wurde sorgfältig beachtet, die Nebennieren nicht zu verletzen. Die beidseitige Operation dauerte ca. 7 Minuten. Unmittelbar nach Beendigung des Eingriffs erwachten die Ratten aus der Narkose.

2. Entbluten der Tiere.

Der jeweiligen Versuchsserie entsprechend handelte es sich um gesunde bzw. urämische Ratten am 1., 2. oder 3. Tag p. o.. Die Tiere wurden, wiederum in flacher Äthernarkose, durch Eröffnen der Herzspitze entblutet. Im Mittel ergab eine Ratte 8 ml Vollblut.

II. Bestimmungen im Serum.

1. Eiweiß.

In 0,10 ml Serum wurde der Proteingehalt nach der Biuret-Methode ermittelt. Anhand eines Umrechnungsfaktors von 19 (BEISENHERZ et al. 1953) läßt sich die Eiweißmenge in g% angeben, als

Extinktion bei 546 m μ x 19

(bei einer Schichtdicke von 2 cm).

2. Fermente.

a. Allgemeine Richtlinien.

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgte im optischen Test WARBURGs durch Messung der Extinktionsänderung des Coenzyms bei 366 m μ .

Das Prinzip dieses Tests beruht auf der starken Lichtabsorption der hydrierten Cofermente NADH bzw. NADPH bei Wellenlänge 340 und 366 m μ . NAD bzw. NADP besitzen in diesem Bereich keine Absorptionsbände. Der Übergang der reduzierten Form in die oxydierte Form der Nicotinamid-Adenin-Nucleotide wird am Verschwinden, bei umgekehrter Reaktion an der Zunahme der Extinktion meßbar.

Ist an der Enzymreaktion NADH (NADPH) beteiligt, so kann die Enzymaktivität im „einfachen“ optischen Test über die eintretende NAD₁ (NADPH)-Oxydation direkt ermittelt werden. (z. B. Dehydrogenasenbestimmung, s. Abb. 1).

Verläuft die Enzymreaktion unabhängig von NAD, (Beispiel: Transaminasebestimmung), dann findet der „gekoppelte“ optische Test (=sekundär NAD- bzw. NADP-abhängige Dehydrogenase-Reaktion) Anwendung. Hierbei läßt man die Reaktionsprodukte der Enzymreaktion als Substrate einer NAD (NADP)-abhängigen Enzymreaktion durch Zusatz des Coenzyms und des betreffenden Enzyms weiterreagieren. Mit dieser Indikator-Reaktion wird zu jedem Zeitpunkt die Menge des primär entstehenden Reaktionsproduktes angezeigt.

Die Berechnung der Enzymaktivität erfolgte nach der Definition, wie sie BUCHER für verschiedene Dehydrogenasen und Enzyme, die in gekoppelter Reaktion mit diesen reagieren, angegeben hat. Danach ist eine Enzymeinheit diejenige Enzymmenge, die die NADH-Extinktion bei 366 m μ in 100 sec um 0,100

ändert (bei Schichtdicke 1cm), d. h. 0,03 Mikromol NAD/cm³ Testlösung umgesetzt.

Es gilt also:

$$\frac{100 \times \text{Testvolumen}}{\text{registrierte Zeit in sec} \times \text{Vol. Serum i. Test}} = \text{BE/ml}$$

bei der Durchführung des optischen Tests wurden die Komponenten der Testansätze in der angegebenen Reihenfolge in eine 1 ml Küvette von 1 cm Schichtlänge pipettiert und gut vermischt. Nachdem nicht beteiligte NAD-abhängige Enzymsysteme im Vorlauf abreagiert waren, wurde die eigentliche enzymatische Umsetzung durch Zusatz des Substrates gestartet. Alle Messungen liefen bei 25°C (Ultrathermostat) ab. Die auf dem Eppendorf-Photometer angezeigten Extinktionsänderungen wurden von einem Schreibgerät auf Millimeterpapier übertragen.

Serum, Hilfsenzyme und Substrate standen bis zu ihrer Verwendung im Eisbad. Es wurden nur frische, hämolysefreie Seren untersucht.

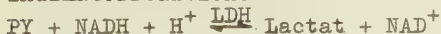
b. Die einzelnen Enzymteste.

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Lösungen mit aqua bidest. bereitet und die p_H-Werte mit Natronlauge eingestellt.

GPT: Reaktionsprinzip:



Indikatorreaktion:



Ansatz:

0,025 ml NADH (10 mg/ml); 0,47 ml 0,1 m Phosphatpuffer p_H 7,5; 0,03 ml KGS (73 mg Na-Salz/ml p_H 6,6-6,7) 0,025 ml LDH (5 mg/ml); 0,25 ml Serum; Start mit 0,20 ml l-Alanin (75 mg/ml Phosphatpuffer p_H 7,5).

GOT: Reaktionsprinzip:



Indikatorreaktion:



Ansatz:

0,03 ml NADH (10 mg/ml); 0,63 ml 0,1 m Phosphatpuffer p_H 7,5; 0,02 ml KGS (73 mg Na-Salz/ml, p_H 6,6-6,9); 0,02 ml MDH (0,5 mg/ml); 0,25 ml Serum;

Start mit 0,05 ml Asparaginsäure (133 mg/ml in NaOH, p_H 7,5).

GLDH: Reaktionsprinzip:

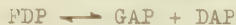


Ansatz:

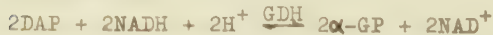
0,015 ml NADH (10 mg/ml); 0,68 ml 0,05 m Trap p_H 7,5; 0,025 ml Trilon (50 mg/ml); 0,005 ml 3 m Ammonacetat; 0,25 ml Serum;

Start mit 0,025 ml KGS (73 mg Na-Salz/ml, p_H 6,6-6,9).

ALD: Reaktionsprinzip:



Hilfs- und Indikatorreaktionen:



Ansatz:

0,015 ml NADH (10 mg/ml); 0,67 ml 0,05 m Trap p_H 7,5; 0,01 ml GDH/TIM (2 mg/ml, Mischungsverhältnis der Aktivitäten 1:3); 0,25 ml Serum;

Start mit 0,05 ml FDP (40 mg Na-Salz/ml, p_H 7,0-7,5).

PK: Reaktionsprinzip:



Indikatorreaktion:



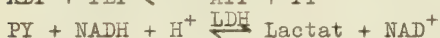
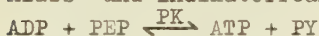
Ansatz:

0,03 ml NADH (10 mg/ml); 0,30 ml 0,05 m Trap
 p_{H} 7,5; 0,10 ml PEP (65 mg tri-Cyclohexylammo-
niumsalsalz ad 4 ml, p_{H} 7,6); 0,025 ml Trilon
(50 mg/ml); 0,10 ml 0,5 m MgSO_4 ; 0,05 ml 2 m
KCL; 0,025 ml LDH (5 mg/ml); 0,25 ml Serum;
Start mit 0,12 ml ADP (6 mg/ml).

HK: Reaktionsprinzip:



Hilfs- und Indikatorreaktionen:



Ansatz:

0,05 ml NADH (10 mg/ml); 0,225 ml 0,05 m Trap
mit Trilon p_{H} 7,5; 0,05 ml 0,5 m Mg SO_4 ; 0,025 ml
2 m KCL; 0,10 ml PEP (65 mg tri-Cyclohexylammo-
niumsalsalz ad 4 ml, p_{H} 7,6); 0,30 ml 0,5 m Glucose
(in Trap); 0,025 ml PK (2 mg/ml); 0,025 ml LDH
(5 mg/ml); 0,25 ml Serum;
Start mit 0,10 ml ATP (40 mg/ml Trap, p_{H} 7,6-8,0).

PGK: Reaktionsprinzip:



Indikatorreaktion:

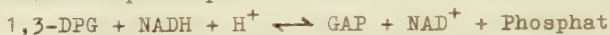


Ansatz:

0,015 ml NADH (10 mg/ml); 42 ml 0,05 m Trap p_{H} 7,5;
0,03 ml Trilon (50 mg/ml); 0,015 ml 0,5 m MgSO_4 ;
0,05 ml GSH (15 mg/ml); 0,08 ml 3-PGS (360 mg
tri-Cyclohexylammoniumsalsalz/ml 0,05 m Trap p_{H} 7,5

mit aqua bidest. ad 5ml); 0,04 ml GAPDH (10 mg/ml);
0,25 ml Serum;
Start mit 0,10 ml ATP (40 mg/ml Trap, p_H 7,6-8,0).

GAPDH: Reaktionsprinzip:



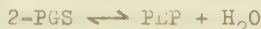
Hilfsreaktion zur Lieferung von 1,3-DPG:



Ansatz:

0,02 ml NADH (10 mg/ml); 0,475 ml 0,05 m Trap mit
Trilon p_H 7,5; 0,025 ml GSH (15 mg/ml); 0,1 ml 3-PGS
(360 mg tri-Cyclohexylammoniumsalz/ml 0,05 m Trap
 p_H 7,5 mit aqua bidest. ad 5 ml); 0,02 ml 0,5 m
 MgSO_4 , 0,01 ml PGK (2 mg/ml); 0,25 ml Serum;
Start mit 0,10 ml ATP (40 mg/ml Trap, p_H 7,6-8,0).

LDH: Reaktionsprinzip:



Hilfs- und Indikatorreaktionen:



Ansatz:

0,025 ml NADH (10 mg/ml); 0,44 ml 0,05 m Trap mit
Trilon p_H 7,5; 0,10 ml 0,5 m MgSO_4 ; 0,05 ml 2 m KCL,
0,10 ml ADP (6 mg/ml); 0,005 ml PK (2 mg/ml);
0,005 ml LDH (5 mg/ml); 0,25 ml Serum;
Start mit 0,025 ml 2-PGS;

Herstellung der 2-PGS-Lösung:

40 mg Bariumsalz mit 1 ml aqua bidest., 0,5 ml
 H_2SO_4 und 0,5 ml Trap versetzen, zentrifugieren,
den Überstand auf p_H 6,6-6,8 einstellen und mit
aqua bidest. auf 2,5 ml auffüllen.

LDH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,025 ml NADH (10 mg/ml); 0,71 ml 0,05 m Trap

p_H 7,5; 0,25 ml Serum;

Start mit 0,015 ml PY (16,5 mg/ml p_H 6,6-6,8).

MDH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,02 ml NADH (10 mg/ml); 0,65 ml 0,05 m Trap

p_H 7,5; 0,25 ml Serum;

Start mit 0,08 ml OES (3 mg/ml).

Die Oxalessigsäure wurde unmittelbar vor Beginn der Messung gelöst.

IDH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,05 ml NADP (10 mg/ml); 0,58 ml 0,05 m Trap

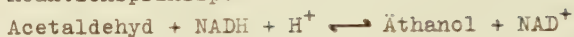
mit Trilon p_H 7,5; 0,02 ml 0,2 m MnCl₂; 0,25 ml Serum;

Start mit 0,10 ml Isocitrat;

Darstellung der Isocitrat-Lösung:

139 mg DL-Isocitronensäure-Lacton in etwas aqua bidest. lösen, auf p_H 9-10 bringen, 10 Minuten in kochendes Wasserbad stellen, dabei laufend den p_H-Wert prüfen, bzw. regulieren. Nach dem Abkühlen der Lösung diese auf p_H 7,4 einstellen (eventuell mit HCl) und mit aqua bidest. auf 10 ml auffüllen.

ADH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,015 ml NADH (10 mg/ml); 0,685 ml 0,05 m Trap

p_H 7,5; 0,25 ml Serum;

Start mit 0,05 ml 1 m Acetaldehyd.

GDH: Reaktionsprinzip:



Zur Lieferung von DAP ist als Hilfsreaktion

vorgeschaltet:



Ansatz:

0,02 ml NADH (10 mg/ml); 0,66 ml 0,05 m Trap

mit Trilon p_H 7,5; 0,01 ml TIM (2 mg/ml); 0,01 ml

ALD (10 mg/ml); 0,25 ml Serum;

Start mit 0,05 ml FDP (40 mg Na-Salz/ml,

p_H 7,0-7,5).

SODH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,025 ml NADH; 0,525 ml 0,05 m Trap p_H 7,5;

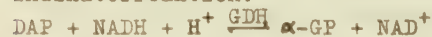
0,25 ml Serum;

Start mit 0,20 ml 1,25 m Fructose.

PFA: Reaktionsprinzip:



Indikatorreaktion:



Ansatz:

0,02 ml NADH (10 mg/ml); 0,67 ml 0,05 m Trap

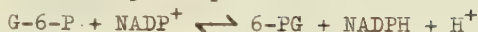
mit Trilon p_H 7,5; 0,01 ml GDH (2 mg/ml); 0,25 ml

Serum;

Start mit 0,05 ml F-1-P (260 mg tri-Cyclohexyl-

ammoniumsalz ad 2,5 ml, p_H 7,0-7,5).

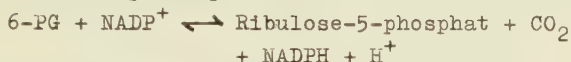
G-6-PDH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,1 ml NADP (10 mg/ml); 0,6 ml 0,05 m Tris
mit Trilon p_H 7,5; 0,25 ml Serum;
Start mit 0,05 ml G-6-P (31 mg Na-Salz/5 ml;
 p_H 6,6-6,8).

6-PGDH: Reaktionsprinzip:



Ansatz:

0,05 ml NADP (10 mg/ml); 0,6 ml 0,05 m Tris
mit Trilon p_H 7,5; 0,05 ml 0,1 m MgCl_2 ; 0,25 ml
Serum;
Start mit 0,05 ml 6-PG (29 mg tri-Cyclohexyl-
ammoniumsalz ad 2,5 ml, p_H 6,6-7,2).

Alle biochemischen Reagentien stammen von der Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim, die übrigen sind analysenreine Handelspräparate (Merck, Darmstadt).

Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

ADH	= Alkohol-Dehydrogenase
ALD	= Aldolase
AMP	= Adenosin-mono-phosphat
ADP	= Adenosin-di-phosphat
ATP	= Adenosin-tri-phosphat
DAP	= Dihydroxyacetonphosphat
1,3-DPG	= 1,3-Diphosphoglycerat
ENO	= Enolase
FDP	= Fructose-1,6-diphosphat
F-6-P	= Fructose-6-phosphat
GAP	= Glycerinaldehydphosphat

GAPDH	= Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase
GDH	= α -Glycerophosphat-Dehydrogenase
GLDH	= Glutamat-Dehydrogenase
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	= Glutamat-Pyruvat-Transaminase
α -GP	= α -Glycerophosphat
G-6-P	= Glucose-6-phosphat
G-6-PDH	= Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
GSH	= Glutathion (reduziert)
HK	= Hexokinase
IDH	= Isocitrat-Dehydrogenase
KGS	= α -Ketoglutarat
LDH	= Lactat-Dehydrogenase
MDH	= Malat-Dehydrogenase
NAD,	
NADH	= Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (oxydiert bzw. reduziert)
NADP,	
NADPH	= Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (oxydiert bzw. reduziert)
OES	= Oxalessigsäure
PEP	= Phospho-enol-pyruvat
PFA	= 1-Phosphofructaldolase
6-PGDH	= 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase
6-PG	= 6-Phosphogluconat
PGK	= Phosphoglycero-Kinase
2-PGS	= 2-Phosphoglycerinsäure
3-PGS	= 3-Phosphoglycerinsäure
PK	= Pyruvat-Kinase
PY	= Pyruvat
SODH	= Sorbit-Dehydrogenase
TIM	= Triosephosphat-Isomerase
Trap	= Triäthanolaminpuffer

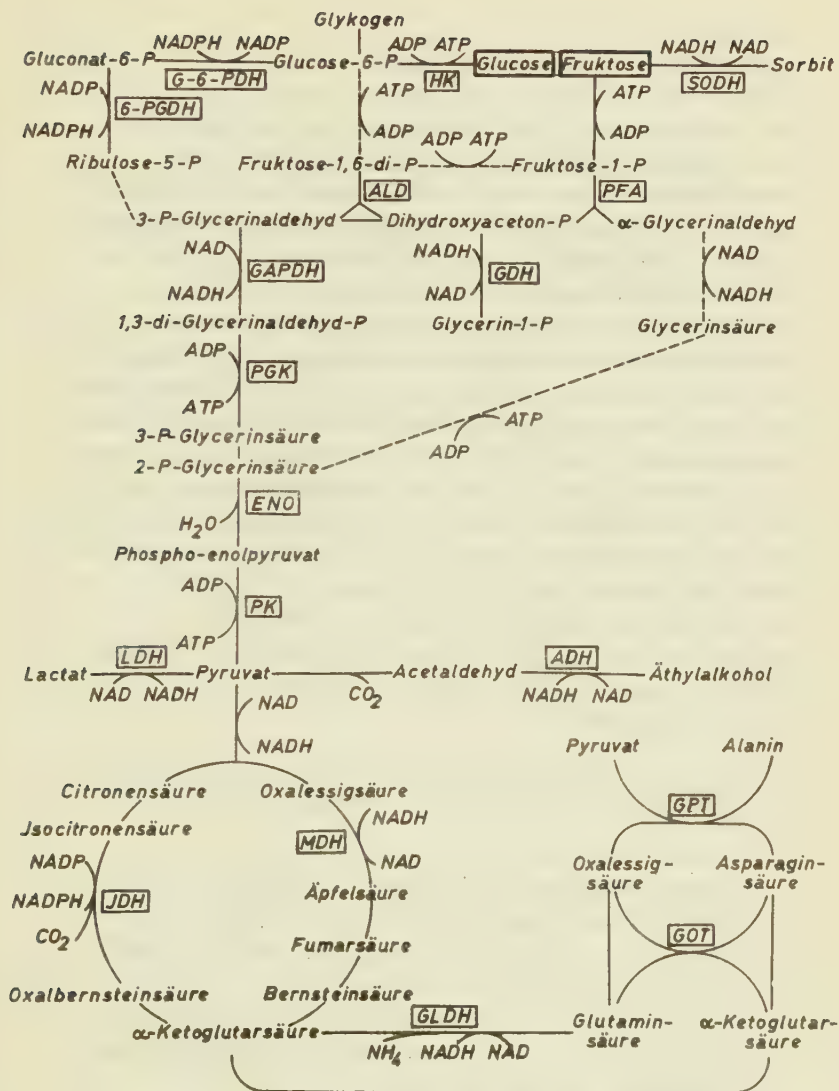


Abb. 1: Stoffwechselschema mit Eintragung der untersuchten Enzyme.

Ergebnisse.

Die Überlebenszeit der Ratten nach beidseitiger Nephrektomie lag im Durchschnitt bei drei Tagen. Nur in seltenen Fällen war es möglich die Serum-Enzym-Aktivitäten am 4. Tag post operationem zu ermitteln. Die Ergebnisse dieser Enzymbestimmungen unterscheiden sich jedoch nicht von denen am 3. Tag p. o..

Die Tabelle 1 unterrichtet über die Aktivitäten der untersuchten Enzyme im Serum gesunder und urämischer Tiere am 1., 2. und 3. Tag nach beidseitiger Nephrektomie. Für jedes Enzym ist der Mittelwert der entsprechenden Versuchsreihe, sowie die Zahl der Einzelmessungen angegeben. Soweit Hinweise auf Aktivitätsänderungen bestanden, wurden die Werte nach der t-Verteilung statistisch behandelt (DOCUMENTA GEIGY). Signifikante Unterschiede waren anzunehmen, wenn $P < 0,05$ war. War $P > 0,05$, so wurde auf eine entsprechende Angabe verzichtet.

Die Enzym-Aktivitäten, die sich während der Urämie statistisch signifikant änderten, sind auf Tabelle 2 noch einmal aufgeführt.

Aus der tabellarischen Darstellung geht folgendes hervor:

I. Im Serum der gesunden Ratten.

1. GLDH, IDH, ADH, SODH, PFA, G-6-PDH und 6-PGDH sind in solch geringen Mengen vorhanden, daß sie unter den gegebenen Bedingungen als nicht exakt meßbar gelten müssen.
2. Die Werte der Enzyme GPT, GOT, ALD, HK, GAPDH, ENO und GDH liegen annähernd in einer Größenordnung.
3. PK, PGK, LDH und MDH haben im Serum der gesunden Ratte etwa 10-fach höhere Aktivitäten, als die übrigen nachweisbaren Enzyme.

II. Im Serum urämischer Ratten.

1. Es sind die gleichen Enzyme meßbar wie im Serum der gesunden Ratte.
2. GAPDH, ENO und GDH zeigen kein kontinuierliches Verhalten.
3. Die Aktivitätsabnahme der HK ist bereits am 1. Tag p. o. statistisch signifikant, die der GOT und PGK dagegen erst am 3. Tag p. o..
4. Die ALD- und PK-Werte sind an allen drei Tagen nach Nephrektomie statistisch signifikant erhöht.
5. Nach Nephrektomie tritt eine leichte Hypoproteinämie auf.

Tabelle 1: Die Enzymaktivitäten im Serum gesunder und nephrektomierter Ratten (angegeben in Bücher-Einheiten/ml Serum).

s = Standard-Abweichung

n = Anzahl der Bestimmungen

	Leerwert	24 Std. p.o.	48 Std. p.o.	72 Std. p.o.
GPT s n	1,77 0,52 18	1,78 0,39 15	1,77 0,55 17	1,42 0,42 17
GOT s n	8,27 2,24 18	8,23 2,50 15	7,91 4,54 16	6,03 2,28 17
GLDH s n	0,18 0,01 17	0,30 0,25 13	0,48 0,39 15	0,39 0,45 16
ALD s n	5,15 2,64 18	12,31 5,96 15	13,34 8,23 15	10,11 4,16 18
Pa s n	10,74 9,76 17	21,9 14,91 14	41,55 14,83 17	29,37 13,32 17
Na s n	1,57 0,54 15	0,80 0,21 15	0,72 0,28 17	0,68 0,11 16
PGK s n	21,67 16,05 14	24,74 4,34 15	28,77 11,97 16	18,65 6,06 15
GAPDH s n	2,64 2,31 16	2,10 0,91 16	3,16 2,95 17	1,62 1,05 16
ENO s n	2,96 1,29 17	2,55 0,55 17	3,26 1,40 18	1,96 0,78 15
LDH s n	45,40 13,96 16	34,46 7,65 14	33,50 13,91 18	31,49 13,08 18

Tabelle 1: (Fortsetzung)

	Leerwert	24 Std. p.o.	48 Std. p.o.	72 Std. p.o.
MDH s n	41,44 15,18 13	41,24 4,26 16	33,25 17,18 17	33,67 19,40 21
IDH s n	0,40 0,16 17	0,36 0,12 16	0,49 0,36 18	0,31 0,09 18
ADH s n	0,19 0,06 16	0,19 0,04 16	0,17 0,14 16	0,15 0,06 15
GDH s n	1,13 0,87 18	0,88 0,42 16	1,31 0,87 16	0,88 0,62 20
SODH s n	0,36 0,09 16	0,38 0,10 16	0,43 0,23 19	0,26 0,08 19
PFA s n	0,26 0,04 17	0,30 0,10 17	0,32 0,23 18	0,27 0,07 17
G-6-PDH s n	0,39 0,22 15	0,28 0,10 15	0,38 0,20 18	0,28 0,04 14
6-PGDH s n	0,22 0,08 15	0,24 0,05 15	0,37 0,16 15	0,31 0,07 15
Eiweiß- wert in g%	6,99	6,79	6,34	5,78

Tabelle 2: Die Enzymaktivitäten, die sich nach Nephrektomie statistisch signifikant änderten.

Enzym-Aktivitäten in Bücher-Einheiten/ml.

n = Anzahl der Bestimmungen

s = Standard-Abweichung

t = Abweichung

P = Signifikanz der Veränderungen gegenüber den Normalwerten

	Leerwert	24 Std. p.o.	48 Std. p.o.	72 Std. p.o.
GOT	8,27	8,23	7,91	6,03
s	2,24	2,50	4,54	2,29
n	18	15	16	17
t				2,94
P				<0,01
ALD	5,15	12,31	13,34	10,11
s	2,64	3,96	3,23	4,16
n	18	15	15	18
t		7,30	7,88	4,28
P		<0,001	<0,001	<0,001
PK	16,74	39,33	41,35	29,87
s	9,76	14,91	14,83	18,32
n	17	14	17	17
t		5,22	5,63	3,29
P		<0,001	<0,001	<0,01
HK	1,37	0,80	0,89	0,68
s	0,54	0,21	0,38	0,11
n	15	15	17	16
t		3,76	2,93	4,79
P		<0,001	<0,01	<0,001
LGK	31,67	24,74	28,77	18,65
s	16,05	4,34	11,97	6,06
n	14	15	16	15
t				2,69
P				<0,02

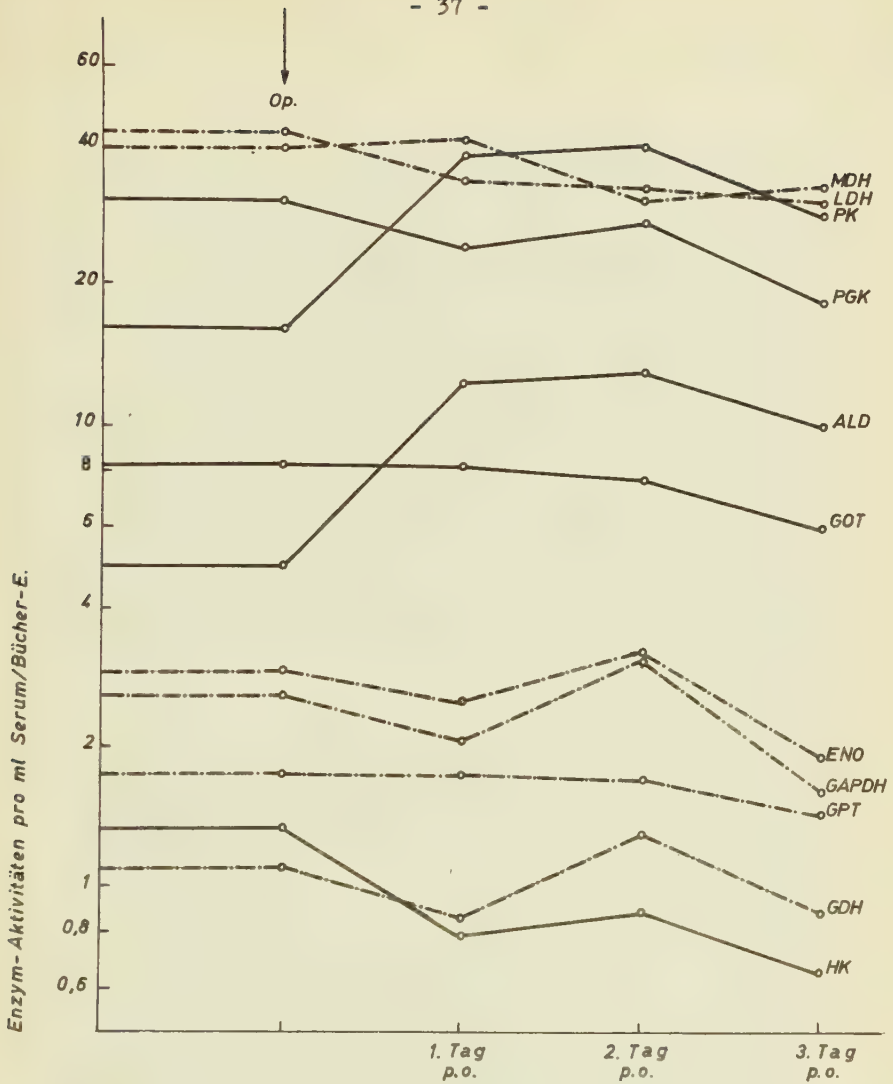


Abb. 2: Graphische Darstellung der Enzym-Aktivitäten im Serum der Ratte vor und nach beidseitiger Nephrektomie.

- statistische Signifikanz der Veränderungen liegt vor.
- - - statistische Signifikanz der Veränderungen liegt nicht vor.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach beidseitiger Nephrektomie entwickelte sich bei allen Tieren das Vollbild einer Urämie. Durch die Retention der giftigen Stoffwechselprodukte traten Intoxikationserscheinungen auf, wie sie für das klinische Bild des urämischen Zustandes charakteristisch sind. Laborbefunden zufolge kommt es bereits 24 Stunden nach dem Eingriff zu einem eklatanten Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut. Die Harnstoffkonzentration erhöht sich von 15,9 mg% bei der gesunden Ratte, auf 249 mg% (MATOUSCHEK). Die Retention saurer Abbauprodukte führt zu einer metabolischen Acidose. Besonders deutlich zeigt sich die Entwicklung und Progression der urämischen Stoffwechselintoxikation im Verhalten des Plasma-Kalium-Spiegels (Normal: 5,32 mval/l; 24 Std. p. o.: 7,8 mval/l; 48 Std. p. o.: 11,3 mval/l; 72 Std. p. o.: 12,9 mval/l). Konform der Acidose und der Hyperkaliämie entsteht eine Hyperphosphatämie, die in erster Linie auf einer Zunahme des anorganischen Phosphats beruht. Dagegen sind die Veränderungen des Natrium-Spiegels im Serum ebenso wenig ausgeprägt wie die der Chlorid-Ionen-Konzentration.

Das untersuchte Enzym-Spektrum umfaßt die drei von BÜCHER definierten Enzym-Typen.

- I. Enzyme, die im cytoplasmatischen Raum der Zelle lokalisiert sind, (die Enzyme der Glykolyse, des Hexosemonophosphat-Shunt, des Pentosephosphat-Zyklus, sowie die GPT des Aminosäure-Stoffwechsels)
- II. ein rein mitochondriales Enzym (GLDH),
- III. Enzyme, die im cytoplasmatischen wie im mitochondrialen Raum vorkommen (die Enzyme des Citrat-Zyklus, sowie die GOT).

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, weist das Serum der gesunden wie der urämischen Ratte eine Reihe der Hauptketten-Enzyme auf, die dem eben angeführten ersten bzw. dritten Enzymtyp entsprechen. Mit Ausnahme der SGOT betreffen die Aktivitätsänderungen nach Nephrektomie lediglich die Enzyme der Glykolyse. Es handelt sich dabei um das phylogenetisch ältere Stoffwechselsystem, das in den wenig organisierten Teilen der Zelle lokalisiert ist. Über die Verankerung der glykolytischen Enzyme an der protoplasmatischen Struktur ist wenig bekannt; es ist jedoch anzunehmen, daß diese recht stabil ist, da die Apoenzyme zugleich Bestandteile des retikulären Grundgerüsts sind.

Offensichtlich manifestiert sich auch bei zunehmender Urämie keine so tiefgreifende Wandlung der Zellpermeabilität, daß es zu einer massiven Ausschüttung von Makromolekülen, wie sie Enzymproteine nun einmal darstellen, käme.

Insgesamt betrachtet, erreicht das Serum-Enzym-Muster bei Urämie in keiner Weise eine Spezifität wie etwa beim Herzinfarkt, bei akuter oder chronischer Hepatitis oder beim Gallengangsverschluß. Unseren Ergebnissen dürfte deshalb weniger eine diagnostische Bedeutung zukommen als vielmehr eine theoretische: Neben Rückschlüssen auf den Mechanismus, der den Aktivitätsänderungen zugrunde liegt, gestatten sie Überlegungen hinsichtlich der Vorgänge, die sich in den Körperzellen selbst abspielen. Wir wissen nicht, ob die nicht meßbaren Enzyme sich des Nachweises entziehen, weil die Testmethoden nicht empfindlich genug sind, oder weil die Enzyme im Serum instabil sind.

Letzteres gilt beispielsweise für G-6-PDH, das Zwischenferment O. WARBURGs. Wie SCHMIDT et al. (1958) nachweisen konnten, wird das Enzym im extrazellulären Raum rasch

inaktiviert. Da auch 6-PGDH nicht im Serum auftritt, können etwaige Aktivitäten keinerlei Aufschluß bezüglich der aeroben Glucoseverwertung über den PPh-Shunt (Horecker-Shunt) geben. Eine Auskunft darüber wäre interessant, um zu klären, ob und wie eine verminderte HK-Aktivität des oxydativen Glucoseabbau (Glucose-6-P, Reaktionsprodukt der HK ist das Substrat der G-6-PDH) und damit die NADPH-Bildung beeinflusst. BÜCHER und KLINGENBERG (1958) sehen im Verhältnis NADPH/NADP die Hochdruckleitung beim Wasserstofftransport im Zellgeschehen. Nach PAPENBERG soll dieser Quotient bei Urämie zugunsten der oxydierten Form des Nucleotids verschoben sein. Eine NADPH-Verminderung könnte mit dem Mangel an reduziertem Glutathion (GSH) der Urämiker, wie er in der Literatur angegeben wird, in Beziehung stehen. GSH, eine auf Grund ihrer SH-Gruppierung im Molekül, enzymstabilisierende Verbindung, entsteht unter der Beteiligung von NADPH entsprechend der Gleichung:



Schädigungen der Leber durch retinierte harnpflichtige Substanzen sind keine Seltenheit und des öfteren beschrieben worden. Während der Harnstoff wegen seiner geringen Toxizität keine wesentliche Rolle spielen dürfte, könnte der Anstieg von Darmfäulnisprodukten wie Indikan, Phenole und aromatische Oxysäuren im Blut dafür verantwortlich sein. SCHWIEGK hält bei Urämie eine Leberschädigung selbst dann für diskutabel, wenn keine anatomische Veränderung des Organs konstatiert wird.

Die Enzymaktivitäten im Verlauf unserer Versuchsreihe liefern jedoch keinen Anhalt für eine urämische Leberschädigung. PFA und SODH, die mit den Transaminasen bei Parenchymschädigung des Organs erhöht im Serum nachweisbar sind, verhalten sich im Serum der nephrektomierten Ratte normal.

Das gleiche gilt für die, neben PFA und SODH, in der Leber in besonders hoher Konzentration vorkommenden Enzyme ADH und GDH. Bei GLDH, einem ebenfalls weitgehend leberspezifischen Enzym, war von vorneherein kaum mit einem Auftreten im Serum zu rechnen. Wegen seiner fest verankerten Lokalisation in den Mitochondrien und seiner schweren Löslichkeit tritt es, abgesehen vom Gallengangsverschluß, erst nach schwersten, meist irreversiblen Zellschädigungen im Serum auf. Bezüglich der GOT stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren (CONRAD 1957, DUNN und Mitarb. 1958, WEST und Mitarb. 1958) insofern überein, als auch diese keine SGOT-Erhöhung nach beidseitiger Nephrektomie bzw. Ureterenligatur, akuter Niereninsuffizienz (experimentelle Tetrachlorkohlenstoffvergiftung) und totaler Anurie beim akuten Nierenversagen fanden. Es erhebt sich die Frage, ob nicht auf Grund einer gesteigerten Gluconeogenese bei Urämie eine Zunahme der Enzyme des Aminosäurestoffwechsels zu erwarten gewesen wäre. Bei der Schlüsselstellung, die den Transaminasen neben der Glutaminsäuredehydrogenase im Abbau stickstoffhaltiger Substanzen zukommt, scheint das Ausbleiben eines Enzymanstiegs doch beachtenswert. Diese Enzyme sind am oxydativen Aminosäureabbau beteiligt, wirken als Lieferanten des Harnstoffzyklus und können als Puffersysteme bei plötzlich vermehrtem Ammoniakangebot fungieren (WEIL-MALHERBE 1950).

So betrachtet, könnte der am 3. Tag nach dem Eingriff gemessene SGOT-Wert als Ausdruck eines verminderten Übertritts der Enzyme in den Extrazellularraum infolge eines erhöhten Bedarfs der Zelle gedeutet werden. Jedenfalls nimmt beispielsweise die Desaminierung von D-Alanin in Leberschnitten urämischer, nephrektomierter

Ratten gegenüber Kontrollen signifikant zu. Bereits bei unveränderter Harnstoffsynthese ist die Ammoniakmenge in der Inkubationslösung erhöht. Für eine Zunahme von Desaminierungs- und Transaminierungsvorgängen bei nephrektomierten Ratten spricht zudem eine gesteigerte Harnstoffbildung. Der Harnstoff-N, der bei der normalen Ratte 33 % des Rest-N beträgt, erhöht sich im Verlauf von zwei bis vier Tagen nach doppelseitiger Nephrektomie auf 74 % (BOSSHARDT, THÖLEN, ENDERLIN 1957). Das im Pfortaderblut vorhandene und den Desaminierungsprozessen der Leber entstammende Ammoniak wird also in Harnstoff umgewandelt. Die Bildung der für die Harnstoffsynthese wichtigen α -Ketoglutar säure innerhalb des Citronensäurezyklus scheint bei nephrektomierten Ratten intakt zu sein. Auf einen veränderten metabolischen turn-over in diesem System weisen zumindest die Ergebnisse der entsprechenden Enzyme (MDH, IDH) nicht hin. Es sei aber erwähnt, daß KREBS und LOWENSTEIN (1960) GOT wegen ihres steten Aktivitätsverhältnisses zu den Proportionskonstanten-Gruppen des Tricarbonsäurezyklus als Auxiliar-Enzym des Citratzyklus bezeichnen. Nach CHINSKY et al. (1956) ist bei akuten Entzündungen des Pankreas (mit erhöhten Amylase-Werten) in den meisten Fällen ein Anstieg der Plasma-Transaminasen zu registrieren. Die SGOT- und SGPT-Werte nach Nephrektomie geben somit auch keinen Anhalt für das Auftreten einer Pankreatitis, wie sie bei Urämie vielfach beschrieben wird. Hinweise der Literatur, LDH sei nicht nur bei Nephritis, sondern auch beim chronischen und akuten Nierenversagen im Serum vermehrt (WEST und ZIMMERMANN 1958), können wir nicht bestätigen. Im allgemeinen ist eine pathologische Ausschüttung die-

ser Dehydrogenase in die Blutbahn Zeichen einer erhöhten Permeabilität der Zellen bzw. einer Gewebnekrose. Krankheitsbilder, die mit diesen Veränderungen einhergehen, wie etwa ausgedehnte Carcinome, Herzinfarkte oder muskuläre Dystrophien, weisen deshalb bevorzugt Anstiege der SLDH-Konzentration auf.

Obgleich die von uns gemessene Abnahme der LDH-Aktivität im Serum der nephrektomierten Ratte statistisch nicht mehr signifikant ist, seien doch einige Überlegungen diesbezüglich angestellt:

Die Niere enthält im Vergleich zu anderen Organen sehr viel LDH. Eine erhebliche Beeinflussung des Serumenzymspiegels durch die Nephrektomie wäre jedoch nur zu erwarten, wenn das Organ die einzige Quelle wäre, aus der das Enzym in den Extrazellularraum gelangt. Die Frage, inwieweit die Exstirpation der Niere an dem minimalen Absinken der LDH-Konzentration im Serum beteiligt ist, ließe sich nur mittels einer zusätzlichen elektrophoretischen, chromatographischen oder immunologischen Überprüfung des Enzymwertes klären. Das Plasma enthält eine Reihe von Isoenzymen, die offenbar organspezifisch sind und sich auf Grund ihrer Heterogenität bei gleicher Wirkungs- und Substratspezifität unterscheiden lassen (PLEIDERER, JECKEL, HESS 1957).

Möglicherweise verbirgt sich hinter dem Verhalten der SLDH ein regulatorischer Effekt:

LDH, die den Wasserstoff von NADH auf Pyruvat überträgt, verbindet, mittels der leicht die Zellmembran durchdringenden Milchsäure- und Pyruvat-Ionen, die extramitochondrialen Räume der einzelnen Zellen und letztlich der einzelnen Organe. Erhöhte Pyruvat-Konzentrationen, wie sie bei Urämie beschrieben werden, könnten infolge des Substratdrucks zu vermehrter Milchsäure-Produktion führen. Da aber eine Lactatanreicherung von der Zelle auf

die Dauer nicht ohne Schädigung toleriert werden kann, könnte eine herabgesetzte Konzentration des Enzyms als Steuerungsmechanismus aufgefaßt werden, der den Organismus vor einer Überhäufung mit Milchsäure bewahrt.

Außer an eine verminderte Abgabe der LDH in das Serum ist aber auch an eine verstärkte Desaktivierung im urämischen Extrazellularraum zu denken. In diesem Zusammenhang sei deshalb vermerkt, daß Lactatdehydrogenase aus Kaninchenherzmuskel im Ultrafiltrat von Urämikern (Rest-N > 150 mg%) einen Aktivitätsschwund erleidet. (MORGAN et al. 1963).

Über herabgesetzte HK-Werte im Vollblut (ohne Pufferzusatz) chronisch Nierenkranker (chron. Pyelonephritis, chron. Glomerulonephritis) berichten auch BOCK und Mitarb. (1962). Nach Meinung der Autoren dürfte der Einfluß stickstoffhaltiger Metabolite auf die HK-Aktivität gering sein. Zumindest bewirken Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen von 10 bzw. 100 mg% keine Hemmung der Hexokinase. Dagegen führt eine p_H -Verschiebung von 7,4 auf 7,2 zu einem Aktivitätsverlust des Enzyms von 40 %. Da unsere Enzymbestimmungen aber in gepufferten Testansätzen ausgeführt wurden, scheidet diese Interpretationsmöglichkeit des erniedrigten HK-Wertes aus. In vivo könnte der Befund durch die genannten p_H -Veränderungen allerdings intensiviert werden.

WIEBELHAUS und LARDY (1949) sowie FLECKENSTEIN (1950, 1955) weisen daraufhin, daß Na-Ionen die Glucosephosphorylierung in Rinderhirnextrakten hemmen. Die infolge Elektrolytverschiebungen erhöhte Natriumkonzentration der Zelle könnte so primär die intrazelluläre HK-Aktivität herabsetzen und dadurch die Abgabe des Enzyms in die extrazelluläre Flüssigkeit verringern.

Wie im Tierexperiment an Ratten demonstriert werden konnte, bleibt nach beidseitiger Ureterenligatur der HK-Spiegel im Serum zunächst unverändert (MATOUSCHEK). Erst am

3. Tag nach dem Eingriff kommt es zu einer Abnahme des Enzyms, wie sie bei nephrektomierten Ratten bereits nach 24 Stunden zu beobachten ist. Demnach scheint normales Nierengewebe einen Einfluß auf die Hexokinasekonzentration des Plasmas auszuüben. Dies könnte man sich so vorstellen, daß entweder vor allem die Nieren für die Anwesenheit der HK im Serum verantwortlich sind, oder, daß sie einen Faktor inaktivieren, der den Abbau des Enzyms fördert. Unter Umständen steht das Verhalten der Kinase in engem Zusammenhang mit der pathologischen Glucosetoleranz bei Urämie. Bekanntlich phosphoryliert HK das Glucosemolekül, das in die Zelle eintreten soll. Eine Herabsetzung der Enzymkonzentration bedeutet also eine Reduzierung der Glucoseeinschleusung und als Folge hiervon ein Absinken der glykolytischen Durchflußrate sowie der Bildung energiereicher Phosphate.

Von Interesse scheint auch das Verhalten der PGK nach Nephrektomie zu sein. Sollte der verminderten Nachweisbarkeit im Serum eine Abnahme des Enzyms in den Zellen parallel gehen, könnte dies mit der veränderten Situation im Phosphathaushalt korrelieren.

Stellt man das auf den Energiezustand des Stoffwechsels hinweisende Verhältnis zwischen dem Gehalt an Gesamtphosphat und anorganischem Phosphat auf, dann findet man es im Serum der urämischen Ratte auf die Seite des letztgenannten verschoben (MATOUSCHEK 1963). Zudem ist eine Hyperphosphatämie zu verzeichnen. Beides spricht für einen gestörten Einbaumechanismus von anorganischem Phosphat in organische Bindung, sowie für einen herabgesetzten Phosphattransport in das Zellinnere. Das Einschleusen anorganischen Phosphats in organische Bindung geschieht, wenn man von der phosphorylierten Spaltung des Glykogens absieht, über den Abschnitt der Glykolyse, der von GAPDH

und PGK katalysiert wird:



Leider können diese Überlegungen nicht an Hand des Verlaufs der GAPDH-Werte gestützt werden. Es ist aber zu bedenken, daß die Dehydrogenase schon wegen ihrer Instabilität im Extrazellularraum nur sehr bedingt als Diskussionsbeitrag zu werten wäre.

Eine Störung der Glykolyse im Bereich der HK- und PGK-Reaktion könnte zugleich die bei Urämie normal bleibende Fructoseverwertung erklären. Diese Ketose wird nämlich nicht durch die Hexokinase, sondern durch eine spezifische Fructokinase phosphoryliert. Die Fructose wird ferner z. T. auf einem eigenem Stoffwechselweg abgebaut, der erst auf der Stufe der 3-P-Glycerinsäure, nach neueren Anschauungen auf der Stufe der 2-P-Glycerinsäure, in das Embden-Meyerhof-Schema einmündet.

Für eine unterhalb der PGK-Reaktion ungestört verlaufende Glykolyse sprechen auch Untersuchungen MATOUSCHEKS: Intravenös appliziertes 3-Phosphoglycerat-Na wird von nephrektomierten, urämischen Ratten einwandfrei verwertet und führt zu einer Besserung der allgemeinen Stoffwechselsituation.

Im Gegensatz zur HK und PGK ist die dritte Kinase der glykolytischen Enzymkette, die PK, im urämischen Ratten-serum erhöht. SCHMIDT et al. (1958) nehmen an, daß dieses Enzym, ähnlich wie es für die Cholinesterase vermutet werden kann, in der Leber gebildet, physiologischerweise in das Serum abgegeben und dort als „Transportform“ nachgewiesen wird.

Möglicherweise spiegelt sich im PK-Wert bei Urämie ein verstärkter Kreislauf von C_3 -Verbindungen.

Zur Aufrechterhaltung des Krebszyklus und der Atmungskette baut der Organismus bei Mangel an vorgeformten

Kohlenhydraten diese über den Weg der Gluconeogenese aus körpereigenem Eiweiß auf. Schlüsselsubstanz dafür ist Phosphoenolpyruvat, das Substrat der PK. Auf eine normale Umwandlung dieser energiereichen Verbindung in Pyruvat weisen die parallel ansteigenden Konzentrationen der beiden Metabolite im Serum nephrektomierter Ratten hin (MATOUSCHEK 1963). Die Hyperenzymie der PK wäre somit auf Induktion, d. h. gesteigerter Enzymsynthese bei vermehrtem Substratangebot, zurückzuführen. Die Zunahme der PK im Serum nach Nephrektomie ist vor allem deshalb beachtenswert, weil sie möglicherweise für das erzeugte Krankheitsbild typisch ist. Bei Lebererkrankungen beispielsweise sinkt die Aktivität der PK konträr zu anderen gemessenen Serum-Enzymen ab, um im Verlauf der Ausheilung wieder anzusteigen (SCHMIDT et al. 1958).

Die im urämischen Serum auftretende ALD-Erhöhung stellt mit Sicherheit kein spezifisches Symptom dar, handelt es sich doch dabei um ein Enzym, das bei den verschiedensten pathologischen Veränderungen in der extrazellulären Flüssigkeit vermehrt ist. Schon geringfügige Störungen der Reaktionsabläufe im Intermediärstoffwechsel führen zu einer Zellfragilität, die für einen Übertritt der Aldolase in das Serum ausreicht (BRUNS 1954, 1961, ZIERLER 1958). Dennoch ist zu bedenken, daß die Muskulatur ein riesiges Depot dieses Enzyms ist und ihr Einfluß auf den Serumspiegel größer sein kann als der parenchymatöser Organe. Die Muskeldurchtrennung bei der Nephrektomie könnte daher als Ursache dieser Hyperenzymie in Erwägung gezogen werden. Demgegenüber ist jedoch einzuwenden, daß Ratten nach beidseitiger Harnleiterligatur, also dem gleichen chirurgischen Trauma, allmählich anwachsende Serum-Aldolase-Werte zeigen. Während mehr stetig verlaufende Änderungen reifungsbedingt

sind, deuten sprunghafte Enzymanstiege auf Anpassungsvorgänge hin, die die Folge einer rasch sich ändernden Stoffwechselsituation sind. Da die Aldolase unter Normalbedingungen das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym der Glykolyse ist, weist nach HESS eine Steigerung seiner Aktivität auf eine Beschleunigung des anaeroben Zuckerumsatzes hin. Sinkt wie bei Urämie die Konzentration energiereicher Verbindungen ab, so wirkt der Versuch einer gesteigerten Glykolyse durchaus wahrscheinlich. Weder die Zunahme der ALD noch die der PK im Serum der urämischen Ratte beruht auf einer „renalen“ Retention. Die Molekulargewichte beider Enzyme liegen mit 147 000 (BÜCHER et al. 1955) bzw. 166 000 (TAYLOR 1955) weit über dem Wert von 68 000, den BAYLISS und Mitarb. (1933) als obere Grenze für die Nierenpassage von Eiweißkörpern im Normalfall angeben. Serum-Enzyme werden daher lediglich bei Permeabilitätsstörungen der Glomerulushaut, die mit Proteinurie einhergehen, im Urin ausgeschieden. (KLAUS 1958, ROSALKI et al. 1959).

Das Serum-Enzym-Muster der urämischen Ratte ähnelt mit seinem ALD- und PK-Anstieg und dem GOT-Abfall, relativ gesehen, dem des hepatischen Koma. Aus Gründen, die bis jetzt nicht geklärt sind, kommt es dabei terminal zu abnehmenden GOT-Werten und zu einer fortschreitenden Zunahme der, vermutlich überwiegend dem Gehirn und der Muskulatur entstammenden, ALD und PK (SCHMIDT et al.). Allerdings nehmen bei unseren Versuchen die beiden letztgenannten Enzyme ante finem geringfügig ab. Eventuell ist das auf eine in diesem Stadium allgemein eingeschränkte Enzymsynthese zurückzuführen.

Normalerweise besteht im Organismus eine für die verschiedenen Enzyme unterschiedliche, im Einzelfall aber konstante Beziehung zwischen Neubildung in den Zellen und Ausschüttung in das Serum. Da die aktuelle Menge

eines Enzyms u. a. von der Apoenzymmenge, das heißt dem Proteinanteil, abhängt, ist sie somit Ausdruck des Eiweißumsatzes. Die totale Enzymsynthese verhält sich zur Proteinsynthese wie 1:2.

Es ist daher die Frage zu stellen, ob eine mehr oder weniger ausgeprägte Abnahme der Serum-Enzyme nicht die Folge einer reduzierten Eiweißsynthese ist.

Dabei könnte eine bei Urämie vielfach zitierte Störung des Insulineffekts eine Rolle spielen. Nach neueren Ergebnissen ist die Bedeutung der Insulinwirkung für den Kohlenhydratstoffwechsel sekundärer Art im Vergleich zu derjenigen für den Proteinaufbau. (KARLSON 1965). Wie WEBER und Mitarb. (1965) speziell für HK und PK zeigen konnten, stimuliert Insulin die Synthese bestimmter Ribonucleinsäuren, die für die Produktion dieser Enzyme maßgebend sind.

Natürlich könnten Alterationen der Enzymsynthese ebenso durch den Einfluß eines gesteigerten Katabolismus hervorgerufen werden.

Wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten der Serum-Enzyme, die zwischen wenigen Stunden und einigen Tagen liegen können, ist bei verminderter Synthese weder ein einheitlicher, noch ein entscheidender Enzymschwund zu erwarten. Inwieweit dieser der mäßigen Hypoproteinämie konform geht, läßt sich nicht sagen. Im Vergleich zur Gesamteiweißkonzentration des Serums ist die Enzymeiweißkonzentration außerordentlich klein. Nur 0,1 % des Serum-Proteingehalts entfällt auf spezifisches Enzymprotein. (HESS et al. 1959). Bei der Größenordnung der gemessenen Enzymkonzentration ist deshalb eine Bezugnahme der Aktivitäten auf den Serum-Eiweißgehalt als irrelevant anzusehen.

Zusammenfassung.

Die Aufgabe der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen bestand darin, die Aktivitäten der Serum-Enzyme im Verlauf einer Urämie zu ermitteln.

18 Enzyme des Aminosäurestoffwechsels, des Citronensäurezyklus und des Kohlenhydratstoffwechsels wurden im Serum gesunder und nephrektomierter, urämischer Ratten bestimmt. Im einzelnen handelte es sich um die Enzyme: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Malat-Dehydrogenase (MDH), Isocitrat-Dehydrogenase (IDH), Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH), 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase (6-PGDH), Hexokinase (HK), Aldolase (ALD), Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase (GAPDH), Phosphoglycero-Kinase (PGK), Enolase (ENO), Pyruvat-Kinase (PK), Lactat-Dehydrogenase (LDH), Alkohol-Dehydrogenase (ADH), α -Glycerophosphat-Dehydrogenase (GDH), 1-Phosphofructaldolase (PFA) und Sorbit-Dehydrogenase (SODH).

Die Aktivitätsmessungen wurden im optischen Test nach O. WARBURG durchgeführt.

Im Normalserum nicht meßbare Enzyme treten nicht im urämischen Serum auf. Die Werte der GOT, der HK und der PGK erwiesen sich während der Urämie als statistisch signifikant vermindert, die der ALD und der PK als statistisch signifikant erhöht.

Die Bedeutung der Ergebnisse wird diskutiert.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Matouschek
danke ich herzlich für die Überlas-
sung des Themas, sowie für die wert-
vollen Anregungen bei der Durchfüh-
rung der Experimente und bei der
Abfassung der Arbeit.

Literaturverzeichnis:

- ALLGOOD, J. W.: The renal clearance of J^{131} during the infusion of $NaCl^{131}$ and Insulin 131 .
Diabetes 10, 7-10 (1961)
- AMELUNG, D., H. D. HORN und E. SCHRÖDER: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fermentelimination aus dem Serum.
Klin. Wschr. 36, 963-970, (1958)
- AMELUNG, D.: Untersuchungen zur Größe der Eliminationsgeschwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 318, 219-228 (1960)
- ANDERSON, J. und V. MARKS: Pyruvate in diabetes mellitus, Lancet 1, 1159-1161 (1962)
- BAGGENSTROSS, A. H.: The pancreas in uremia: a histopathologic study.
Amer. J. Path. 24, 1003-1017 (1948)
- BAIER, H. und E. Mühler: Zur Frage der Serumaktivitätsänderungen bei vegetativer Gesamtschaltung.
Klin. Wschr. 37, 598-600 (1959)
- BAIRD, C. W.: Glucose tolerance in metabolic acidosis. I. Non diabetic subjects.
Med. J. Aust. 47 (1), 41, (1960)
- BAYLISS, L. E., M. T. KERRIDGE und D. S. RUSSELL:
The Excretion of protein by the mammilian kidney.
J. Physiol. (London) 77, 386-398 (1933)

- BEISENHERZ, G., H. J. BOLTZE, TH. BÜCHER, R. CZOK,
K. H. GARBADE, E. MEYER-ARENDT und G. PFLEI-
DERER: Diphosphofructose-Aldolase, Phospho-
glyceraldehyd-Dehydrogenase und Pyruvat-Kinase
aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang.
Z. Naturforschung 8b, 555-577 (1953)
- BERGMEYER, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1962)
- BISERTE, G., und B. DASSONVILLE: Les acides cétoniques
du sang.
clin. chém. Acta 1, 49 (1956)
- BOCK, H. E., G. W. LÖHR und H. D. WALLER: Beitrag zur
Pathogenese renaler Anämien.
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1213-1219 (1962)
- BOSSHARDT, R., H. THÖLEN und R. ENDERLIN: Das Verhalten
des Quotienten Harnstoff-N: Rest-N bei normalen
und nephrektomierten, urämischen Ratten.
Experientia 13, 497-499 (1957)
- BOUCOT, N. G., K. E. NURSER und J. P. MERRILL: Carbo-
hydrate metabolism in rats with chronic uremia.
Amer. J. Physiol. 198, 797-799 (1960)
- BREHMER, G., KH. HÖLZER, G. BINZUS: Verfahren zur auto-
matischen Messung von Enzymkinetiken.
Klin. Wschr. 41, 577-580 (1963)

- BRUDIGAM, B. und A. W. SCHNEIDER: Klinische Untersuchungen zur Pathogenese der Fermentaktivitätserhöhungen der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase und Aldolase im Serum. Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 438-458 (1960)
- BRUNS, F. H.: Bestimmung und Eigenschaft der Serumaldolase. Biochem. Zeitschrift 325, 156-162 (1954)
- BRUNS, F. H., E. BROSSWITZ, H. DENNEMANN, H. D. HORN und N. NOLTMANN: Studien über die Ursache des Enzymverlustes der geschädigten Zelle: Klin. Wschr. 39, 342-346 (1961)
- BUCHER, TH. und G. Pflleiderer: Pyruvate-Kinase from muscle, in S. P. Colowick und N. O. Kaplan, Methods in Enzymology, I, S. 435, Acad. Press N. Y. (1955)
- BUCHER, TH. und M. Klingenberg: Wege des Wasserstoffs in der lebenden Organisation. Angew. Chemie 70, 552-570 (1958)
- BUCHER, TH., E. SCHMIDT und F. W. Schmidt: Serum Patterns of Key-Pathway Enzymes. Read at the Ninth Middle East Medical Assembly, May 8-10, (1959) American University of Beirut, Libanon.
- CHINSKY, M., GL. SHMAGRANOFF und S. SHERRY: Über das Verhalten der Plasma-Transaminasen bei verschiedenen Krankheiten. Lab. Clin. Med. 47, 108 (1956)

- COHEN, B. D.: Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease.
Ann. Int. Med. 37, 204-213 (1962)
- CONRAD, F. A.: Transaminases.
New Engl. J. Med. 256, 602-608 (1957)
- DELBRÜCK, A.: Zur Enzymologie des Bindegewebes.
Enzymol. biol. clin. 4, 84-106 (1964)
- DIXON, K. C.: Anaerobic leakage of potassium from brain.
Biochemic. J. 44, 187-190 (1949)
- DIXON, M. und E. C. WEBB: Enzymes
Longmans-Verlag 1964 London
- DUNN, M., J. MARTINS und K. R. REISSMANN: The disappearance rate of GOT from the circulation and its distribution in the body's fluid compartments and secretions.
J. Lab. Clin. Med. 51, 259-265 (1958)
- EPSTEIN, F. H. und V. J. ZUPA: Clinical correlates of the Kimmelstiel-Wilson lesion.
New Engl. J. Med. 254, 896 (1956)
- EPPENDORF: Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden mit dem Photometer „Eppendorf“.
- FILIPPA, G.: Die diagnostische Bedeutung der GLDH-Aktivität im Serum.
Enzymol. biol. clin. 3, 97-128 (1963)

FITSCH, W. M. und J. L. CHAIKOFF: Extent and pattern of adaption of enzyme activities in livers of normal rat fed diet high in glucose and fructose.

J. biol. chem. 235, 554-557 (1960)

FLECKENSTEIN, A: Kaliumsensibilisatoren.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 212, 54-64 (1950)

FLECKENSTEIN, A: Der Kalium-Natriumaustausch.

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

GALLOWAY, R. E. und J. M. MORGAN: Serum pyruvate and lactate in uremia.

Metabol. Clin. Exp. 13, 818-822 (1964)

GEIGY: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen (1955)

HAMMAN, L. und J. J. HIRSCHMANN: Studies on Blood Sugar. Arch. Int. Med. 20, 761, (1917)

HATCH, F. E., R. F. WATT, N. C. KRAMER, A. E. PARRISH und J. S. HOWE: Diabetic glomerulosclerosis. A long-term follow-up study based on renal biopsies.

Amer. J. Med. 31, 216-231 (1961)

HAUSS, W. E., J. H. LEPPELMANN und H. PLÄNITZ: Über Schwankungen von Fermentaktivitäten in der Leber bei experimentellen Eingriffen und bei Infektionskrankheiten.

Klin. Wschr. 35, 957-964 (1957)

- HAUSS, W. H., V. GERLACH und E. SCHÜRMEYER: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentie.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1310-1315 (1958)
- HEINTZ, R. und D. RENNER: Über Hemmwirkungen des Serums von Kranken mit hepatorenalem Syndrom und mit chronischer Urämie auf Sauerstoffverbrauch und Kohlenhydratstoffwechsel von Nieren- und Hirngewebe der Ratte.
Klin. Wschr. 43, 1167-1171 (1965)
- HESS, B.: Serumfermente als Indikatoren zellulärer Funktionen.
Vortrag 1. Symposium d. Med. Univ.-Klinik Münster (1958)
- HESS, B. und R. RAFTOPOULO: Über die Äpfelsäuredehydrogenase im menschlichen Serum, im Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 97-106 (1959)
- HUCKABEE, W. E.: Abnormal resting blood lactate.
I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients.
II. Lactic acidosis.
Amer. J. Med. 30, 833-839; 840-849 (1961)
- KALLIOMÄKI, J. L., T. K. MARKANEN und L. B. SOURANDER: Correlation between insulin requirement and renal retention in diabetic nephropathy.
Acta med. scand. 166, 423-424 (1961)

- KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)
- KARLSON, P.: Mechanism of Hormone Action. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- KLÄUS, D.: Renale Fermentausscheidung bei Proteinurie. Klin. Wschr. 36, 207-211 (1958)
- KNOX, W. E., V. H. AUERBACH und E. C. LIN: Enzymatic and metabolic adaption in animals. Physiol. Rev. 36, 164-254 (1956)
- KREBS, H. A. und J. M. LOWENSTEIN: In Metabolic Pathways, Vol I, Academic Press, New York (1960)
- LAMPRECHT, W. und J. TRAUTSCHOLD: Nachweis eines direkten Insulineffekts auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. Z. physiol. Chem. 311, 245-255 (1958)
- LAUDAIN, G.: Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. Klin. Wschr. 37, 850-858 (1959)
- LESTRADET, H.: In Beurteilung der Blutzuckerwerte und der Glucosetoleranz. Schweiz. Med. Wschr. 94, 69-75 (1964)
- LEUTHARDT, F., E. TESTA und H. P. WOLF.: Der enzymatische Abbau der Fruktose-1-Phosphate in der Leber. Helvet. chem. acta 36, 227-251 (1953)

- LEUTHARDT, F. und K. STUHLFAUTH: Biochemische, physiologische und klinische Probleme des Fructosestoffwechsels, in: K. Bauer, Medizinische Grundlagenforschung, Bd. III S. 416, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1960)
- LINDNER, G., A. HILLER und D. D. van SLIKE: Carbohydrate Metabolism in Nephritis.
J. clin. Invest. 1, 247-272 (1924-1925)
- LUKE, R. G., A. J. DINWOODIE, A. L. LINTON und A. C. KENNEDY: Fructose and glucose tolerance in uremia.
J. Lab. Clin. Med. 64, 731-740 (1964)
- MC. MANUS, J. F. A.: Development of intercapillary glomerulosclerosis. Pro.
Proc. Amer. Diab. Ass., 9, 3-6 (1949)
- MATOUSCHEK, E.: Über den Einfluß phosphorylierter C₃-Körper auf den Stoffwechsel urämischer Ratten.
Habilitation, med. Fak. Univ. München (1963)
- MATOUSCHEK, E.: Kurze zusammenfassende Darstellung tierexperimenteller Untersuchungen zur Frage konservativer Behandlungsmöglichkeiten des akuten Nierenversagens.
Der Urologe, 3, 102-106 (1964)
- MATOUSCHEK, E.: Über die Messung von intrazellulären Potentialen bei gesunden und urämischen Versuchstieren.
Urol. Int. 19, 244-255 (1965)

- MIDDLETON, J. B.: Experience with a glucose oxydase method for estimating glucose in blood and C.S.F.
Brit. med. J. 824-826 (1959)
- MOENCH, A.: Über den Einfluß einer aufgepfropften experimentellen Nierenschädigung auf den Verlauf des Alloxandiabetes der Ratte.
Klin. Wschr. 38, 343 (1960)
- MORGAN, J. M., R. E. MORGAN, G. E. THOMAS: Inhibition of lactic dehydrogenase by ultrafiltrate of uremic blood.
Metabolism 12, 1051-1053 (1963)
- MYERS, V. C. und C. V. BAILY: The Lewis and Benedict Method for the estimation of blood sugar, with some observations obtained in disease.
J. Biol. Chem. 24, 147 (1916)
- OLSEN, N. S. und J. A. NEUTZEL: Resistance to small doses of insulin in various clinical conditions.
J. Clin. Invest. 29, 862 (1950)
- OTTO, P., E. SCHMIDT, und F. W. SCHMIDT: Enzymspiegel im Serum bei körperlicher Arbeit und ambulanten Patienten.
Klin. Wschr. 42, 75-81 (1964)
- PAPENBERG, K., H. E. BOCK und H. NIETH: Phosphathaltige Metabolite im Blut unter Berücksichtigung urämischer Zustände.
Klin. Wschr. 40, 936-942 (1962)

- PASSOW, H.: Passive Permeabilität durch Zellmembranen,
Zur Frage der Penetration durch Poren.
Klin. Wschr. 41, 130-138 (1963)
- PERKOFF, G. T., C. L. THOMAS, J. D. NEWTON, J. C. SELLMAN,
F. H. Tyler: Mechanism of impaired glucose
tolerance in uremia and experimental hyper-
azotamia.
Diabetes 7, 375-382 (1958)
- PLEIDERER, G. und D. JECKEL: Individuelle Milchsäure-
Dehydrogenasen bei verschiedenen Säugetieren.
Biochem. Z. 329, 370-380 (1957)
- PHEAR, D. N.: In Conference on Diabetes.
Brit. M. J. 2, 1581 (1963)
- PIETSCHMANN, H., H. PUXHANDL und F. REINHARDT: Verän-
derungen der SGOT nach Hypoxie-Testen.
Wien. Z. inn. Med. 43, 118-121 (1962)
- PLETSCHER, A., H. FAHRLÄNDER und H. STAUB: Zum Kohlen-
hydratstoffwechsel. Fructoseumsatz bei Gesun-
den, Diabetikern und Leberkranken.
Helvet. physiol. acta 9, 46-54 (1951)
- RICHTERICH, R.: Enzymopathologie
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1958).
- RICKETTS, H. T., H. L. WILDBERGER und L. REGAT: The
role of the kidney in the disposal of insulin
in rats.
Diabetes 12, 155-161 (1953)

- ROOT, H. F.: In E. P. Josem, H. F. Root, P. White und A. Marble: The treatment of diabetes mellitus 10. Aufl. S. 361, Philadelphia; Lea and Febinger (1959)
- ROSALKI, S. B. und J. H. WILKINSON: LDH im Urin bei Nierenkrankheiten.
Lancet 327-328 (1959)
- RUNYAN, J. W. jr., D. HURWITZ und S. L. ROBBINS: Effe of Kimmelstiel-Wilson-Syndrome on insulin requirements in diabetes.
New Engl. J. Med. 252, 388-391 (1955)
- SAGILD, U.: Glucose tolerance in acute ischemic renal failure.
Acta med. scand. 172, 405-411 (1962)
- SARRE, H.: Nierenkrankheiten
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1959)
- SCHMIDT, E., F. W. SCHMIDT und E. WILDHIRT: Vergleichende Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der menschlichen und in der Rattenleber.
Klin. Wschr. 36, 172-179 (1958)
- SCHMIDT, E., F. W. SCHMIDT und E. WILDHIRT: Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im menschlichen Serum und in Leberpunktaten bei Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 36, 227-234 und 280-287 (1958)
- SCHMIDT, E. und F. W. SCHMIDT: Über Enzym-Muster im Serum und in menschlichen Geweben.
Europ. Symp. med. Enzymol., Milano (1960)
Verh., 100-118 (Karger, Basel, New York 1961)

- SCHMIDT, E. und F. W. SCHMIDT: Enzym-Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Enzymol. biol. clin. 3, 1-52, 73-80, 80-86 (1963)
- SÜDHOF, H.: Kohlenhydratstoffwechsel, in Schön/Südhof: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)
- SCHWIEGK, H.: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 8 Niere und ableitende Harnwege,
4. Aufl. S. 657, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1951)
- STAUB, H. und H. THÖLEN: Zur Pathogenese des Urämie-Syndroms.
Experientia 18, 454-455 (1962)
Schweiz. Med. Wschr. 94, 64-65 (1964)
- STAUB, H.: 40 Jahre Insulin und intermediärer Stoffwechsel.
Klin. Wschr. 43, 61-69 (1965)
- STRÄSSLE, R. und A. PLETSCHER: Über Hemmung von Insulinase durch Sulfonylharnstoffe.
Klin. Wschr. 35, 719-722 (1957)
- TAYLOR, J. F.: Aldolase from muscle, in S. P. Colowick und N. O. Kaplan, Methods in Enzymology, I, S. 310, Acad. Press N. Y. (1955)
- TEUSCHER, A., S. FRANKHAUSER und F. R. KÜFFER: Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 41, 705-714 (1963)

- TEUSCHER, A.: Beurteilung der Blutzuckerwerte und Glucosetoleranz bei Urämie.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 69-79 (1964)
- VIGNEAUD DU, V., A. FITCH, E. PEKAREK, W. W. LOCKWOOD:
The inactivation of chrySTALLine insulin by
cysteine and glutathione.
J. Biol. Chem. 94, 233, (1931-1932)
- WARBURG, O., und W. CHRISTIAN: Gärungsfermente in Blutserum von Tumor-Ratten.
Biochem. Zschr. 314, 399-408 (1943)
- WARBURG, O., K. JARWERN und G. LANGE: Über das Verhalten von Ascites-Krebszellen zu Zymohexase.
Z. Naturforschung 9b, 109-114 (1954)
- WEBER, G., N. B. STAMM und E. A. FISHER: Insulin: Inducer of pyruvate kinase.
Science 149, 65-67 (1965)
- WEIL-MALHERBE, H.: Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue.
Physiol. Rev. 30, 549-568 (1950)
- WEST, H. and H. J. ZIMMERLIANN: Serum Enzymes in disease IV. LDH und GOT levels in renal disease.
J. Lab. Clin. Med. 52, 185-195 (1958)
- WESTERVELT, F. B. und G. E. SCHREINER: Carbohydrate intolerance of uremic patients.
Ann. Int. Med. 57, 266-277 (1962)

WIEBELHAUS, V. D. und H. A. LARDY: Phosphorylation of hexoses by brain Hexokinase.

Arch. Biochem. 21, 321-329 (1949)

WILLIAMS, J. R. und E. M. HUMPHREYS: Clinical significance of bloodsugar in nephritis and other diseases.

Arch. Int. Med. 23, 537-545 (1919)

ZIERLER, K. L.: Increased muscle permeability to aldolase produced by depolarisation and by metabolic inhibitors.

Amer. J. Physiol. 193, 534-538 (1958)

ZIERLER, K. L.: Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase.

Ann. N. Y. Acad. Sc. 75, 227-234 (1958)

L e b e n s l a u f

Am 14. 2. 1941 wurde ich in Garmisch-Partenkirchen als Tochter der Eheleute Walter und Franziska Lincke geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Realgymnasium der Armen Schulschwestern in Garmisch-Partenkirchen.

Nach dem Abitur im Juli 1960 studierte ich zunächst ein Semester an der Pädagogischen Hochschule in München-Pasing.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Universität München das Medizinstudium, bestand im Wintersemester 1961/62 das Vorphysikum, im Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung und am 9. 2. 1967 das medizinische Staatsexamen.

